

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1925-1926 N° 73

Travail de la Clinique du Professeur ROQUE
Hôtel-Dieu de Lyon

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ACIDOSE
AU COURS DES NÉPHRITES URÉMIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 17 Décembre 1925

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre FRÉJAVILLE

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né à CETTE (Hérault) le 7 août 1900



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1925

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ACIDOSE
AU COURS DES NÉPHRITES URÉMIQUES**

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1925-1926 N° 73

Travail de la Clinique du Professeur ROQUE
Hôtel-Dieu de Lyon

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ACIDOSE

AU COURS DES NÉPHRITES URÉMIGÈNES



THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 17 Décembre 1925

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre FRÉJAVILLE

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né à CETTE (Hérault) le 7 août 1900



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1925

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. H. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	COMMANDEUR
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants.....	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinales.....	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	LANNOIS
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	ROCHET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	COLLET
Chirurgie opératoire	X.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	PAVIOT
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	MARTIN (Etienne)
Pharmacologie	COURMONT (P.)
	PIC
	X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — Chimie minérale	BARRAL
— — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Puériculture et hygiène de la première enfance.....	MM. CHATIN
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	COTTE	CORDIER (V.)	MAZEL
GARIN	DUROUX	ROUBIER	SANTY
SAVY	TRILLAT	FAVRE	DUNET
FROMENT	SARVONAT	BONNET	CHALIER (André)
THEVENOT (Lucien)	FLORENCE (G.)	RHENTER	CHALIER (Joseph)
PIERY	ROCHAIX	LEULIER	NOEL
			CORDIER (Pierre).

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. ROQUE, président; PIERY, assesseur;

CORDIER et CHALIER J., agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA SŒUR

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR G. ROQUE
Professeur de Clinique médicale
Officier de la Légion d'honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. PIC
Professeur de thérapeutique
Chevalier de la Légion d'honneur

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. DELORE
Moniteur de Clinique

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse,
largement aidé. Qu'il veuille bien trouver
ici l'expression de toute notre reconnais-
sance.

A MES JUGES

A MES MAÎTRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE NANTES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON
ET DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ACIDOSE AU COURS DES NÉPHRITES URÉMIQUES

INTRODUCTION

Sans méconnaître la valeur des constatations anatomo-pathologiques et bactériologiques, la science médicale moderne s'est attachée dans ces dernières années à l'étude de troubles physiologiques qui ne laissent pas de traces sur la table d'autopsie mais qui n'en sont cependant pas moins des troubles graves des fonctions vitales. C'est particulièrement le cas des modifications de la réaction sanguine qui, certes, depuis longtemps préoccupait les physiologistes et les cliniciens, mais dont l'étude, en physiologie comme en pathologie, n'a pu être abordée avec fruit que du jour où la chimie physique a complété les vieilles notions d'acidité et d'alcalinité telles que nous les avait définies la chimie analytique, en même temps qu'elle nous apportait des techniques capables de les mesurer avec précision. C'est l'application à la biologie de ces théories et de ces méthodes qui a permis d'envisager sous un jour nouveau le domaine de l'acidose déjà entrevu par les cliniciens et de lui donner les limites qu'il a actuellement.

Nous avons eu primitivement l'idée de faire une revue générale de l'acidose. Nous y avons renoncé pour deux raisons : d'abord, bien que largement entrevue, la question est encore en pleine étude; ensuite nous avons su que l'acidose était à l'ordre du jour du XVIII^e Congrès de Médecine français qui a tenu ses assises en juillet 1925, à Nancy. Le sujet allait être traité avec une compétence à laquelle nous ne pouvons prétendre. Tout ce qui a été entrepris dans ce domaine depuis dix ou quinze ans allait être groupé puis commenté et critiqué avec une autorité que nous n'avions certes pas. Nous avons préféré nous abstenir et apporter seulement une modeste contribution à la question en ne traitant qu'un point particulier : l'acidose qu'on observe au cours de certaines affections rénales.

C'est une question de connaissance assez récente. Et cependant, quand on se souvient « que la fixité du milieu intérieur est la condition de la vie libre et indépendante (Cl. BERNARD) », il n'est pas illogique de penser « a priori » que le rein, grand organe d'élimination, ne doit pas seulement jouer un rôle dans le maintien de la composition chimique du sang, mais encore qu'il doit veiller à la fixité de ses constantes physiques. Et effectivement certaines atteintes graves du rein s'accompagnent d'acidose. Et c'est précisément l'acidose au cours des néphrites urémigènes que nous voulons étudier.

Avant d'entrer directement dans le sujet, nous consacrerons quelques pages à l'évolution des idées sur l'acidose et à la discussion de quelques techniques qui permettent de la dépister. Nous ferons ensuite l'histo-

rique de la question; puis nous montrerons la réalité de l'acidose rénale par les observations. Les faits étant bien établis, nous aurons à discuter quatre points principaux : l'intrication sémiologique de l'urémie et de l'acidose et leurs relations pathogéniques possibles; le parallélisme de la réserve alcaline et de l'azotémie dans le domaine du pronostic biochimique ; les diverses théories pathogéniques et enfin les possibilités du traitement.

Avant de terminer cette introduction, nous avons à cœur de remercier M. PIERRE DELORE. Depuis trois ans, il poursuit, à la clinique de M. le Professeur ROQUE, l'étude de cette acidose rénale. Il a réuni une documentation fort importante. Il nous a permis de la consulter, d'y faire de larges emprunts et nous a prodigué ses précieux conseils pour la rédaction de ce travail. Qu'il nous soit permis de lui adresser nos remerciements les plus sincères et de l'assurer de notre vive reconnaissance.

CHAPITRE PREMIER

Evolution des idées au sujet de l'acidose

Le syndrome d'acidose.

Le perfectionnement des techniques.

La R A et sa valeur comme test d'acidose.

Les travaux de NAUNYN et de son école avaient assigné au domaine de l'acidose des limites étroites : limites pathogéniques, intoxication par les corps de la série acétonique; limites cliniques, son apparition au cours du diabète.

Par la suite, la signification clinique du terme acidose s'était néanmoins élargie. Les cliniciens avaient vu qu'en dehors du diabète, il existait, dans des circonstances étiologiques très différentes, des états similaires à l'acidose diabétique comportant des symptômes et des stigmates urinaires analogues. Synthétisant l'étude de ces faits observés à la fin du siècle dernier et au commencement du nôtre tant pour les médecins que les chirurgiens, les pédiâtres et les ac-

coucheurs, M. LABBÉ (1) pouvait décrire « le syndrome d'acidose ». Il apparaît dans les vomissements incoercibles de la grossesse, dans les vomissements cycliques des enfants, à la période terminale des affections graves du tube digestif, au cours de certaines inflammations abdominales, avec le jeûne, après la narcose chloroformique; il semble lié à un trouble du métabolisme des graisses et des albuminoïdes en rapport avec l'insuffisance hépatique et qui s'extériorise par l'apparition des corps acétoniques dans l'urine. De tels faits existent incontestablement. Mais, si souvent l'excrétion des corps acétoniques est accompagné d'une modification de la réaction sanguine dans le sens d'une hypoalcalinité, il n'en est cependant pas toujours ainsi *. De plus, voir dans ces faits le seul domaine de l'acidose, c'est être trop exclusif. La vie est une grande productrice de substances acides : acides volatils tel l'acide carbonique de la vie cellulaire, acides fixes tels l'acide lactique de la contraction musculaire, acides aminés, sulfurique, phosphorique de la désintégration albuminoïde, etc. Si, à l'état normal, un tel mouvement de déchets acides n'entraîne pas de troubles, c'est que des mécanismes régulateurs très précis interviennent à tout instant pour assurer cette grande nécessité de la vie : la fixité rigoureuse de la réaction du milieu intérieur. Qu'un de ces mécanismes devienne déficient, la réaction du sang risque d'être modifiée par les acides les plus variés, sans

* Van Slyke et Cullen ont vu un malade excréter par litre d'urine 20 grammes de corps acétoniques sans abaissement de la réserve alcaline.

qu'il soit besoin d'une production anormale d'acétone ou de ses précurseurs. Aussi est-il juste, avec les auteurs américains, de réserver le nom de « cétose »* à la formation excessive de corps cétoniques et d'appeler acidose « l'état déterminé par une modification dans le sens de l'acidité de la réaction humorale », état qui peut exister en l'absence des corps cétoniques et être lié à la présence ou à l'excès dans nos humeurs d'acides très nombreux.

Cette conception n'est pas nouvelle comme en témoignent le vieux terme de dyscrasie acide ou encore cette tentative faite dès le XVII^e siècle par BOE SYLVIVS qui voulait fonder un système pathologique sur les variations de la réaction du sang. Mais une étude complète de ce facteur biologique, de son mécanisme régulateur et de ses troubles ne pouvait prendre son plein essor que le jour où les notions d'acidité, d'alcalinité et de neutralité seraient définies avec précision et que des techniques nouvelles en permettraient la mesure exacte. La dernière venue de nos sciences physiques, la chimie physique, a apporté ces moyens d'investigations. Grâce à la théorie des ions proposée en 1887 par ARRHÉNIUS, grâce aussi aux bases solides que des précurseurs comme P. BERT, FRÉDÉRICQ, LUDWIG ont données à la physiologie, les physiologistes allemands, danois et américains (HALDANE, BARCROFT, VAN SLYKE, H. et L. HENDERSON, HASSELBACH, etc.) ont pu définir l'équilibre acide base du sang, apprécier

* Beaucoup d'auteurs français préfèrent le terme d'acido cétose. (Pr Achard. Urémie hypérazotémique. Journal de Médecine et Chirurgie pratique, 1925, t. VCI, p. 361).

son état par la mesure de concentration en ions hydrogène et montrer un de ses principaux moyens de défense, les substances tampons. C'est à la faveur de ces données physiologiques que s'est alors constitué en clinique le domaine actuel de l'acidose. Il est aujourd'hui considérable et a atteint une étendue dont les limites sont très reculées. Car, assez étroites au début, elles s'élargissent encore en s'ouvrant sur de nouveaux champs d'investigation. Le perfectionnement des techniques a montré aux cliniciens qu'ils avaient vu juste, quand ils avaient voulu étendre la signification clinique de l'acidose. Puis ce trouble de la réaction sanguine était mis en évidence dans des états pathologiques où il avait passé inaperçu. Enfin, tout dernièrement, nos conceptions s'élargissaient encore : des travaux, pour la plupart américains, nous faisaient entrevoir la notion assez complexe et encore à l'étude d'acidose gazeuse en relation avec l'accumulation de CO_2 dans le sang par insuffisance respiratoire, tandis que DAUTREBANDE (4) s'attachait à l'étude des acidoses localisées, par insuffisance circulatoire.

Parmi cette multitude d'états d'acidose, il en est un de connaissance relativement récente; c'est celui qui a été découvert au cours de l'urémie et que nous nous proposons d'étudier. Toutefois, avant d'aborder directement le sujet, il nous faut exposer quelles sont les techniques qui en ont permis l'étude.

Nous ne pouvons, dans les limites étroites de ce travail, reprendre les théories de physico-chimie qui ont servi de base à la conception de l'équilibre acido-basique du sang. Nous ne pouvons non plus exposer toute la physiologie de cet équilibre à l'état normal et pathologique et toutes les méthodes directes ou indirectes qui, dans ces dernières années ont été proposées pour l'apprécier. * Nous nous bornerons seulement à dire que la réaction du sang peut être exprimée en fonction de deux notions : d'une part sa concentration en ions hydrogène ou pH, d'autre part sa réserve alcaline ou RA.

Le pH. — Le pH est cette mesure physico-chimique qui exprime la réaction vraie du sang, celle qui intervient dans les phénomènes physico-chimiques de la vie, par le calcul de sa concentration en ions H^{**} . Nous savons que la neutralité est exprimée en fonction de $pH=7$, que $pH > 7$ indique l'alcalinité et $pH < 7$

* Nous donnerons dans notre bibliographie une nomenclature des travaux où nous nous sommes nous-mêmes documentés sur la question. Elle ne sera évidemment pas complète. Mais la plupart des articles cités sont eux-mêmes suivis d'un index bibliographique qui complètera le nôtre (Voir bibliographie 2 à 7).

** Nous rappelons que, dans toute solution aqueuse, tel un liquide biologique, les ions H (acides) et OH (alcalins) coexistent toujours ; ils y sont dans un rapport qui répond à une loi précise, ce qui permet en mesurant un des termes d'être renseigné sur l'autre. En pratique le titrage porte sur les ions H . De plus, la dissociation en ions y est faible, un peu plus grande que dans l'eau distillée dont la concentration en ions hydrogène est, à 24° , $cH=1/10^7$ ou 1×10^{-7} . De tels chiffres sont peu maniables. Aussi, dans un but de simplification, Sorensen a-t-il proposé de remplacer cH par le symbole pH ; H indique que ce sont les ions H qui ont été l'objet de la mesure ; p est l'exposant changé de signe de la concentration exprimée en puissance de 10 ; de telle sorte pour $cH=1 \times 10^{-7}$ on a $pH=7$. Mais dans ces conditions pour des acidités croissantes, le pH va en décroissant et inversement.

l'acidité. Celui du sang, mesuré par la méthode électrométrique des chaînes gazeuses a été évalué à $\text{pH}=7,4$, ce qui signifie que le sang possède une légère alcalinité ionique. Les ions H et OH s'y balancent dans un équilibre tel que les ions OH prédominent légèrement sur les ions H d'une quantité toujours la même. Le pH en effet, à l'état physiologique, oscille entre des limites étroites, entre $\text{pH}=7,35$ et $\text{pH}=7,45$ environ. Cette fixité ne nous étonne pas d'ailleurs, car nous savons l'importance du maintien rigoureux de la réaction des milieux biologiques. Dans les maladies, des pH inférieurs à $7,35$ définissent l'acidose, supérieurs à $7,45$ ils expriment un trouble connu seulement depuis peu et dont nous n'avons pas d'ailleurs à nous occuper, l'alcalose. En réalité, les variations du pH en clinique sont en général minimales, ne portent que sur des décimales; plus importantes, elles sont tardives et leur intérêt est moindre. D'autre part, sa mesure est délicate : effectuée à l'aide de la méthode électrométrique, elle nécessite l'emploi d'appareils coûteux; à l'aide de la méthode colorimétrique, elle exige une série de solutions colorées étalons qui s'altèrent vite. Aussi en clinique, son évaluation ne s'est pas encore généralisée.

La RA. — La réserve alcaline, qui constitue précisément un des moyens de protection du pH , est au contraire plus sensible aux variations de la réaction du sang et comporte un intérêt pratique beaucoup plus étendu. C'est une question assez complexe que nous ne pouvons pas étudier ici dans tous ses détails. Nous

n'en donnerons que l'essentiel pour montrer dans quelles conditions elle peut servir de test d'acidose au cours de l'urémie.

Elle a été définie par VAN SLYKE et CULLEN (8) en 1917. Ces auteurs ont montré que l'acide carbonique libre, CO^3H^2 , circule dans le sang sous une tension telle qu'il convertit automatiquement en bicarbonate toutes les bases non fixées par d'autres acides; par suite le bicarbonate représente l'excès de base qui reste après que tous les acides non volatils ont été neutralisés, capital d'alcali pour les combinaisons avec d'autres acides qui pourraient éventuellement se présenter. C'est dans ce sens que le bicarbonate constitue « la réserve alcaline » de l'organisme et peut amortir de légères variations acides sans que pH s'altère notablement. Les acides, dissociant le bicarbonate, déplaçant CO^2 dont l'excès excitant centre respiratoire, augmente la ventilation pulmonaire et de ce fait est éliminé, pendant que de leur côté les reins, par un mécanisme sur lequel nous aurons à revenir plus tard, prend part également à leur neutralisation. Mais si ces processus de défense sont débordés, le pH tend à baisser et on voit entrer en jeu d'autres « tampons » sur lesquels s'amortiront d'autres variations acides. On démontre en effet que lorsqu'on soumet du sang total, in vitro, à des pressions croissantes de CO^2 , le taux des bicarbonates augmente, ce qui implique un réservoir de bases. Ce supplément d'alcali vient des protéines du sang et des tissus et surtout de l'hémoglobine qui d'après VAN SLYKE (9) est capable d'augmenter la RA de 75 %. De telle sorte qu'à côté de la

RA bicarbonatée de la conception première de Van Slyke, prend place une autre RA qui peut être définie : « la somme des tampons mobilisables, c'est-à-dire bicarbonate de sang et autres bases et tampons du sang, des tissus et des liquides organiques, qui peuvent se combiner aux acides lorsque le pH tend à baisser. Mais il s'agit de la RA maxima théorique; car tant qu'il y a compensation et que le pH reste normal, ce qui est le cas le plus fréquent, les tampons autres que le bicarbonate ne jouent pas... » (P. DELORE) (5). Seule la concentration du bicarbonate changera et la RA bicarbonatée a une individualité propre, puisqu'elle représente les seules bases que les acides peuvent neutraliser sans chute du pH. Dans ces conditions, la chute du bicarbonate devient une mesure exacte des acides non volatils en excès dans le sang, donc de l'acidose. Mais cette définition, qui semblait vraie jusqu'en 1920, ne l'est plus maintenant. A cette époque, des travaux américains ont mis en évidence l'existence d'une acidose gazeuse due à la rétention du gaz carbonique dans le sang par insuffisance de la fonction pulmonaire (emphysème, tuberculose, etc.). Or, au cours de cette acidose gazeuse, le taux des bicarbonates, loin d'être abaissé, s'élève au contraire par réaction compensatrice. Nous savons que c'est possible puisque nous avons vu que le CO_2 , quand sa pression augmente, transforme les alcalis des protéines et de l'hémoglobine en bicarbonate. On ne peut pas dire par conséquent que la baisse de la RA, telle que l'a définie Van Slyke, soit capable de juger de tous les cas d'acidose. Elle ne vaut que pour les acidoses

non gazeuses. C'est précisément le cas de l'urémie; là hors des cas complexes dont nous donnerons un exemple, la RA constitue un bon test d'acidose.

Les réserves étant faites sur la valeur de la RA (taux du bicarbonate du plasma veineux), il nous faut dire quelques mots de son calcul. Dans les observations que nous rapporterons elle a été déterminée suivant les deux techniques successives qu'en a données Van Slyke (méthode volumétrique et méthode manométrique). Le principe consiste à soumettre le plasma du sang pris au pli du coude à la pression physiologique du CO_2 alvéolaire, puis à libérer le CO_2 total par l'acide sulfurique et à calculer le taux du bicarbonate par la part de CO_2 combiné. Pour l'extraction du gaz on peut se servir de l'un ou de l'autre appareil de VAN SLYKE (10) : le premier, appareil volumétrique comporte la lecture de CO_2 sous pression constante; le deuxième, appareil manométrique, comporte une lecture de pression sous volume constant. 1 cm^3 cube de plasma suffit.

La détermination n'exige que quelques minutes, mais on doit y apporter une grande minutie.

En définitive on obtient le nombre de centimètres cubes de CO_2 combiné à 0° et 760 mm. pour 100 centimètres cubes de plasma.

Chez l'adulte normal, à jeun et au repos depuis plusieurs heures, le chiffre se tient entre 53 et 77 pour les Américains. P. DELORE (6) après un grand nombre d'analyses, estime ces limites exagérées et propose 52 et 62.

A l'état pathologique, il est admis avec MAYERS (11) qu'au dessous de 50 il y a acidose et il a établi une échelle de gravité que P. DELORE (6) adopte également :

Réserve	{	50 à 40.....	acidose latente ou légère
alcaline		40 à 31.....	acidose franche.
de		au-dessous de 30	acidose grave.

CHAPITRE II

Historique

Les travaux qui traitent vraiment d'un état d'acide au cours des néphrites urémigènes ne remontent guère qu'à ces dix ou quinze dernières années. Et cependant son existence avait été signalée par des auteurs allemands, bien avant que la question de l'acide ait pris l'ampleur qu'elle a aujourd'hui. Il nous paraît juste de les citer.

Dès 1888, VON JAKSH (12) cherchait à déterminer le degré de l'alcalinité du sang au cours de diverses maladies. Il utilisait pour ses recherches des méthodes reconnues actuellement comme insuffisantes puisqu'il opérait par tirage alcalinimétrique. Et cependant, il obtint des résultats que devaient confirmer plus tard des techniques plus précises. Sa statistique présente, épars au milieu des affections les plus diverses, des cas de néphrites. Dans les néphrites aiguës ou chroniques, sans symptômes d'urémie, l'alcalinité du sang est normale. Mais chaque fois que des symptômes

d'urémie se manifestent, il y a abaissement plus ou moins grand de cette alcalinité. Et l'auteur concluait que l'acidose au cours de l'urémie n'est pas un phénomène rare et qu'elle doit y jouer un rôle important. Le sujet n'était d'ailleurs qu'effleuré et l'insuffisance des méthodes employées avait fait tomber ces travaux dans l'oubli.

VAN NOORLEN (13) les rappelle cependant en 1907. Toutefois il se refuse à accepter les conclusions de leur auteur. S'il parle d'acidose dans quelques cas de néphrite, c'est une acidose par corps acétoniques (une cétose pour employer le terme qui doit prévaloir maintenant) et il la considère comme un phénomène de dénutrition.

Puis les méthodes de diagnostic d'acidose se précisent et les travaux se multiplient. C'est en Allemagne et surtout en Amérique qu'ils sont les plus nombreux.

KREIBLICH (14), en 1911, déterminant la réaction du sang par la méthode de la concentration en ions hydrogène, signale un sang plus acide que normalement chez les urémiques.

En 1912, STRAUB et SCHLAYER (15) publient un article qui mérite de nous arrêter un instant. Leur publication intitulée : « L'urémie, intoxication acide ? » Frappés « par la ressemblance extraordinaire que la respiration des urémiques présente avec celle des diabétiques comateux », les auteurs se demandent si dans l'urémie ce phénomène n'aurait pas la même cause que dans le diabète, « c'est-à-dire la surcharge du sang en acides inconnus ». Et utilisant la méthode de diagnostic d'acidose proposée en 1905 par HALDANE, la

mesure de la tension du CO_2 alvéolaire, ils apportent les observations de huit malades, tous urémiques, chez lesquels ils notent, parallèlement à l'aggravation des signes cliniques, une diminution de la tension du CO_2 alvéolaire, qui inversement se rapproche de la normale quand les symptômes s'amendent.

Connaissant les idées de VAN NOORDEN, ils ont eu soin de rechercher les corps acétoniques, ils ne les ont jamais trouvés; leurs malades ne présentaient pas de dénutrition marquée. Et, malgré un nombre restreint de recherches, ils pensent qu'il est légitime de conclure à une relation étroite entre l'acidose et l'urémie.

Avec la méthode de PLESH, PORGES et LEIMDORFER (16) apportent des résultats comparables.

Toujours à la même époque, ROLLY (17) montre que la réaction du sang est normale chez les malades atteints de néphrite sans urémie, plus acide au contraire chez les urémiques.

Enfin, pour terminer cette revue des travaux allemands, citons encore l'article que STRAUB (18) a écrit, en 1921, en collaboration avec MEIER. Sur 50 malades examinés, ces auteurs notent 27 fois, soit dans presque les deux tiers des cas, un trouble très net de l'équilibre acido-basique du sang. Ils montrent de plus que la grandeur de la destruction de cet équilibre n'est pas toujours parallèle à la rétention azotée. Ils insistent enfin sur l'utilité de déterminer la valeur de la réserve alcaline pour différencier une dyspnée d'origine rénale d'une dyspnée pulmonaire ou cardiaque.

Les premiers travaux américains remontent à 1913,

PALMER et HENDERSON (19) montrent alors l'existence, en dehors du diabète, d'états d'acidose au cours des manifestations pathologiques les plus diverses et plus particulièrement dans l'urémie. Ils étudient l'excrétion urinaire des acides dans les néphrites tandis que, à son tour, PERBODY (20) signale une observation de néphrite avec urémie où la tension du CO_2 alvéolaire était diminuée.

WITHNEY (21), dans un travail sur l'acidose en général, admet qu'à côté d'une production exagérée d'acide, l'insuffisance rénale peut être un facteur important d'acidose et il cite un cas de néphrite avec acidose, œdème, céphalée avec un taux d'urée sanguine normale.

Non seulement les auteurs américains prouvent par leurs observations et leurs analyses la réalité de l'acidose rénale mais encore ils s'efforcent d'établir sa pathogénie et tentent de la combattre par le traitement alcalin.

C'est ainsi que MARRIOTT et HOWLAND (22) mettent en lumière la déficience de l'élimination rénale dans l'acidose des néphrites en faisant observer que le taux de l'acide phosphorique du sérum s'élève avec l'apparition de l'acidose tandis qu'il demeure normal quand cette dernière n'existe pas.

CHACE et MYERS (23) croient également que l'acidose des néphrites relève de la diminution de l'élimination des substances normalement formées. Dans vingt cas de néphrites avec rétention d'urée marquée, ils ont observé une acidose sévère qui, disent-ils, peut être dans quelques cas la cause même de la mort. Dans

quelques cas de néphrites aiguës le traitement alcalin a donné une amélioration clinique.

Le côté thérapeutique a d'ailleurs été serré de plus près, quand STIEGLITZ (24) a repris en 1924 les travaux de FISHER (25) sur l'étude histologique des ions H au niveau du rein.

L'existence d'un état d'acidose au cours de certaines néphrites n'est pas non plus passée inaperçue aux auteurs italiens. POGGIO (26) en 1921 en signale plusieurs observations.

En France, quelques travaux commencent à paraître sur la question.

En 1921, RATHERY et BORDET (27), dans un article sur la tension du CO_2 alvéolaire envisagée comme test d'acidose, signalent l'abaissement de cette tension chez un malade atteint de néphrite azotémique.

DESGREZ, BIERRY et RATHERY (28), par l'épreuve du bicarbonate de soude proposée par Sellards, montrent également un état d'acidose chez les brigthiques azotémiques.

En 1923, M. P. WEILL et GUILLAUMIN (29) publient un des premiers travaux d'ensemble, parus en France, sur ce sujet. A l'aide de techniques en partie personnelles à GUILLAUMIN (30), ils reprennent l'étude de la réaction du milieu sanguin au cours des néphrites. De l'examen de douze observations où ils ont noté d'une part l'azotémie et d'autre part le pH et la RA ils concluent : l'acidose est un symptôme capital des néphrites avancées, certains signes du tableau clinique de l'urémie appartiennent au « syndrome acidotique », elle ne s'accompagne pas fatalement d'azotémie, bien

des brigthiques meurent acidotiques sans avoir été manifestement ni azotémiques ni chlorurémiques.

Enfin, en 1924, P. DELORE (31) a commencé à publier une série de travaux entrepris depuis deux ans auparavant. Il a d'abord montré la réalité de l'acidose dans les néphrites urémigènes, a cherché sa part dans le déterminisme de l'urémie en la rapprochant de l'acidose diabétique. Il a enfin insisté d'une façon toute spéciale sur l'intérêt de la connaissance de la RA pour fixer le pronostic des urémiques.

Ce sont ces études qu'il a bien voulu mettre à notre disposition et qui vont nous servir à apporter notre modeste contribution à la question.

CHAPITRE III

Les Observations

Nous allons rapporter ici les observations recueillies à la Clinique du Professeur ROQUE par P. DELORE (31). Il les a en partie publiées, soit seul, soit avec le professeur agrégé CORDIER (32) au cours de diverses publications.

Tous nos sujets sont des malades d'hôpital dont l'examen clinique a été fait complètement. La plupart ont été observés et suivis longtemps.

L'acidose a été décelée par la recherche du taux de la RA. Nous ne revenons pas ici sur les réserves à faire sur sa valeur comme test d'acidose.

Nous n'apportons pas non plus d'analyse de pH. Sa mesure nécessite une instrumentation que le laboratoire au début de ces études n'avait pas encore. D'ailleurs, pour qui sait la stabilité du pH et l'étroitesse de ses variations, ce moyen d'analyse n'a pas une importance capitale. On sait en effet que le pH ne diminue surtout qu'au moment de la mort. Sans doute, dans

le coma urémique, aurions-nous trouvé des variations appréciables de ce facteur, mais à ce moment sa connaissance n'a plus qu'un intérêt spéculatif.

Le taux de l'urée sanguine a été recherché parallèlement au taux de la RA, les prises de sang pour l'une et l'autre mesure étant faites en général au même moment.

L'urée a été dosée par la méthode à l'hypobromite de soude.*

La RA, recherchée par P. DELORE, a été évaluée au moyen de la méthode de VAN SLYKE (8), avec les deux appareils manométrique et volumétrique.

Le sang était recueilli par ponction veineuse au pli du coude, avec les précautions nécessaires pour éviter d'une part la surcharge en CO² due à la stase et d'autre part la perte de CO² due au contact de l'air. Le sujet, au moment de la prise, était à jeun et au repos.

Nous avons groupé nos différents malades en trois tableaux. Dans chacun d'eux nous donnons d'abord le diagnostic clinique résumé, puis nous rapprochons les taux d'azotémie et de RA et nous résumons brièvement l'évolution.

Le tableau I est celui où sont groupés tous les cas de néphrites chroniques *non urémigènes* (néphrites chronique hypertensive, albumineuse, hydropigène).

Le tableau II comprend des cas de néphrites aiguës ou subaiguës *avec symptômes d'urémie*.

Le tableau III réunit tous nos cas de *néphrites urémigènes*.

* Dosages dus à l'obligeance de M. Boulud, pharmacien chef des Hospices.

Pour qu'on puisse apprécier le degré de l'acidose d'après le taux de la RA, nous donnons à nouveau l'échelle de Myers :

Réserve alcaline { 50 à 40..... acidose latente ou légère
40 à 31..... acidose franche.
de { au-dessous de 30 acidose grave.

TABLEAU I

NOMS	Diagnostic clinique	Azotémie ‰ de sérum		Réserve alcaline	Evolution
Cup...	Néphrite chronique hypertensive	27-2-24	0,62	79	Survie. A quitté l'hôpital.
		12-3-24	0,32	74	
Bla...	d°		0,51	56	d°
Lep...	d°	»		64	d°
Laur... (D ^r Bouchut)	d°		0,42	70	d°
Mun... (P ^r Bard)	d°		0,34	55	d°
Guil... (Gallavardin)	d°		0,21	55	d°
Bon... (Bonnamour)	d°		0,46	66	d°
Mo...	d°		0,32	56	d°
Gal...	d°		0,59	64	d°
Maz...	d°		0,46	61	d°
Rad... (D ^r Savy)	d°			61	d°
Pell...	Néphrite chronique hydropigène		0,25	57	d°
Peiz...	Néphrite chronique albumineuse	20-1-24	0,31	56	d°
		3-12-24	0,38	58	

TABLEAU II

NOMS	Diagnostic clinique	Urée $\frac{g}{100}$ de sérum	Réserve alcaline	Evolution
14. X... (D ^r Bonnamour)	Néphrite aiguë. Grosse albuminurie. Crises éclamptiques.	»	68	Rétablissement en quelques jours.
15. Cl... (D ^r Bonnamour)	Néphrite aiguë d'origine indéterminée. — Crises éclamptiques.	1 gr. 40	39	Mort 20 jours après crises d'éclampsie.
16. Ger... (D ^r Bonnamour)	Endocardite infectieuse subaiguë avec glanérulo-néphrite.	17-12-23 3,18 21-12-23 2,98	35 34	Mort le 26-12-23 après se d'anurie de 1 j.
17. Jo... (Pr Bard)	Néphrite subaiguë d'origine indéterminée.	7-10-24 0,22 10-10-24 0,17	50 44	Mort après aggravation progressive le 2-12-
18. X..., terrassier. (Service Pr Roque, salle Raphaël Lépine.	Néphrite azotémique subaiguë par intoxication mercurielle.	21-1-25 3,63 22-1-25 4 24-1-25 3,95 27-1-25 4,52 3-2-25 4,10 4-2-25 38 3-2-25 26 12-2-25 3,80 18-2-25 3,42 27-2-25 5,60 6-3-25 5,12	39 38 32 35 35 38 26 17 21 18	Phénomènes graves début. Amélioration apparente. Puis somnolence et peur progressives. Mort le 55 ^e jour de la maladie le 8 mars 1925.

TABLEAU III

NOMS	Diagnostic clinique	Urée ‰ de sérum	Réserve alcaline	Evolution
9. Ca... (D ^r Bouchut)	Néphrite chronique azotémique Délire et somnolence depuis 5 mois. Azotémie élevée depuis 8 mois (0 gr. 85 à 2 gr. 50).	16-6-24 1,28 11-10-24 2,24 31-10-24 2,35	37 31 23	Aggravation progressive. Mort le 18-12-24 dans le coma.
0. Bre... (P ^r Bard)	Néphrite chronique azotémique Poussée aiguë	30-10-24 3,58 10-10-24 0,85 1-11-24 3,80	40 30 24	Mort le 1-11-24 dans le coma depuis 24 heures.
1. Sch...	Néphrite chronique azotémique	1,90	36	Mort 2 jours après. <i>Coma avec Cheyne-Stokes.</i>
2. Col...	Néphrite chronique azotémique	2,63	19	Coma depuis 2 jours. Mort le même jour.
3. Dech...	Néphrite chronique azotémique	4,15	28	Coma. Mort le même jour
4. Aug...	Néphrite chronique azotémique	2,85	32	Somnolence. <i>Cheyne-Sto- kes.</i> Mort 1 mois après dans coma.
5. Goy...	Néphrite chronique azotémique	2,54	25	Coma avec <i>Cheyne-Stokes.</i> Mort 5 jours après.
6. Eay...	Néphrite chronique azotémique	6	24	Mort 2 jours après.
7. Bart...	Néphrite chronique azotémique	1,72	45 29	Somnolence. Mort 4 jours après.
8. Sim...	Néphrite chronique azotémique	1,30	22 6 jours après	Emmené dans un état très grave. Mort vingt jours après.
9. Pell... (P ^r Bard)	Néphrite chronique azotémique	11-6-24 1,70 19-6-24 1,72	38 36	Mort le 30-6-24. Somnolence.
0. Ell...	Néphrite chronique azotémique	1,84	37	Mort 40 jours après.
1. Poiz...	Néphrite chronique azotémique	1,16	46	Mort 15 jours après.
2. Coul...	Néphrite chronique azotémique	0,34	49	Somnolence. Mort 2 jours après.
3. Bert...	Néphrite chronique azotémique	1 gr. 60	33	Emmené dans un état grave. N'a pu être suivi.
4. Col...	Néphrite chronique azotémique	1 gr. 10	43	
5. Guig...	Néphrite chronique azotémique	28-1-24 1,38 19-3-24 0,72	53 51	Survie. Quitte l'hôpital.
6. Guill...	Néphrite chronique azotémique	12-11-24 1,12 19-11-24 0,51	51 67	Survie. Quitte l'hôpital.

★
* *

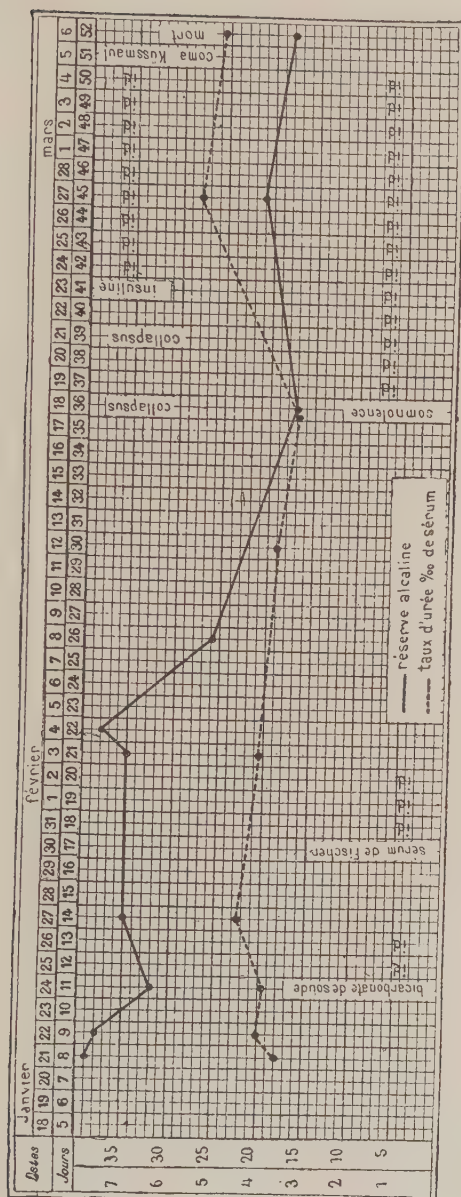
A ces tableaux nous ajoutons l'observation complète du malade X... (n° 18 du tableau II). Elle offre en effet un grand intérêt. Elle réalise presque un cas expérimental chez l'homme puisqu'il s'agit d'un sujet sain, brusquement soumis à une forte intoxication mercurielle, qui, sous les yeux même des observateurs, a présenté en même temps qu'une néphrite azotémique typique, un état concomittant d'acidose grave. Le cas a été observé du début à la fin de l'affection. Le professeur agrégé CORDIER et P. DELORE ont apporté à son étude un soin tout particulier et il leur a paru tellement significatif qu'ils l'ont présenté à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris. Nous y joignons la courbe où sont rapprochées sur un même diagramme les évolutions parallèles de l'azotémie et de l'acidose chez ce malade. Nous verrons plus tard quel intérêt peut offrir la comparaison de ces deux évolutions.

Observation détaillée du malade X..., résumée au n° 18 du tableau II.

(Salle Raphaël Lépine. Service du P^r ROQUE)

X..., 45 ans, terrassier. Entre le 18 janvier 1925 pour anurie.

Rien de particulier dans les antécédents héréditaires et personnels jusqu'au régiment. A cette époque,



Evolution comparée de l'azotémie et de l'acidose. La R a cessé de décroître jusqu'à la mort sauf entre le 24 janvier et le 4 février, période qui correspond à l'ingestion de bicarbonate de soude combinée aux injections de sérum de Fisher.

chancre syphilitique de la verge qui fut soigné pendant six mois à l'aide de frictions mercurielles.

Gros éthylysme.

Première femme morte d'affection indéterminée, n'ayant pas eu de fausse couche et lui laissant cinq enfants dont trois morts en bas âge. Sa seconde femme n'avait pas eu de grossesse.

Le 13 janvier 1925, il s'était livré à des excès de boisson plus marqués que d'habitude, était rentré chez lui ivre et avait malmené sa femme ; le lendemain, celle-ci lui avait fait absorber une tasse de café dans laquelle, disait-elle, elle avait mis du sel pour le dégriser. Dès l'absorption de ce liquide, il éprouva des brûlures le long de l'œsophage et à l'épigastre et des coliques ; il se mit à vomir et à présenter une diarrhée abondante. Pendant quatre jours, intolérance gastrique absolue et diarrhée intense ; le quatrième jour, il cessa d'uriner et c'est alors qu'il fut envoyé à l'hôpital.

A l'entrée, sondage vésical qui ne ramena que quelques gouttes d'urine très trouble, présentant une énorme quantité d'albumine. On était frappé de la fétidité de l'haleine. L'examen buccal révéla une stomatite très marquée. Douleurs lombaires, coliques abdominales, crampes musculaires. La moindre ingestion de liquide était suivie de rejets immédiats ; le premier jour, quinze selles liquides sanguinolentes avec épreintes et ténésme. Température 37°. Rien d'anormal du côté cardio-pulmonaire. Tension artérielle de 12-9. Pas de myosis ni d'altération du rythme respiratoire. Devant ces signes : gastro-entérite aiguë dysentérique, anurie presque complète avec albuminurie.

massive, on diagnostiqua une intoxication mercurielle. Une saignée fut faite; le taux de l'urée sanguine était de 3 gr. 63; la réserve alcaline était de 39; il y avait donc acidose franche.

Outre la saignée générale, on prescrivit des ventouses scarifiées sur la région lombaire; la stomatite fut traitée par des applications locales de néo-salvarsan; on fit prendre quatre cuillerées à café de bicarbonate de soude par jour dans du lait; la diète hydrique et lactée fut appliquée.

Au bout de deux jours une amélioration clinique se manifesta et s'affirma les jours suivants. La diurèse se rétablit peu à peu pour atteindre en sept jours la moyenne de deux litres. L'haleine perdit sa fétidité, la langue se nettoya, la stomatite disparut. Le malade voulut se lever pour se promener dans la salle et il demanda à manger. Les selles restèrent liquides et par moment sanglantes, mais leur nombre tomba à deux par jour. Pourtant le sujet continuait à se plaindre de pesanteur et d'angoisse précordiales. L'hypothermie persistait. D'autre part l'azotémie augmentait et dépassait 4 grammes, tandis que la RA descendait à 38 puis à 32. Ces éléments annonçaient le caractère trompeur de la rémission clinique et assombrissaient singulièrement le pronostic. Le 29 janvier, devant le taux très bas et toujours décroissant de la RA, on prescrivit des injections intraveineuses quotidiennes de 300 cc de sérum de FISCHER ::

Carbonate de sodium cristallisé..	10 grammes
Chlorure de sodium	15 grammes
Eau	1.000 grammes

Mais ces injections durent être arrêtées à la quatrième devant l'indocilité du malade. Par contre, le bicarbonate de soude fut continué aux doses de trois à quatre cuillerées à café par jour. A la suite de cette alcalinisation, la RA remontait à 35 puis à 38, le 4 février.

Jusqu'au 18, impression du rétablissement du malade qui allait et venait et demandait sans cesse à manger. Pas de céphalée, pas de troubles oculaires. Diurèse satisfaisante, mais, fait caractéristique, l'élimination de la phénolsulfophtaléine restait nulle.

Enfin l'azotémie persistait autour de 4 grammes et la RA augmentée passagèrement à la suite des injections intraveineuses, diminuait peu à peu pour atteindre le taux de 26 le 8 février, puis de 27 le 19.

Ce jour-là, le malade fut très somnolent et le soir il présenta un collapsus subit, perdant connaissance pendant une demi-heure.

Dès lors, le malade se recoucha et tomba dans un état de somnolence continuelle dont rien ne pouvait le faire sortir et qui dura jusqu'à la mort. Plusieurs crises de collapsus. Inappétence absolue. Vomissements reprirent incoercibles et bientôt il fut impossible de faire absorber la dose quotidienne de bicarbonate de soude. On institua un traitement par l'insuline, de 30 à 45 unités par jour, dans l'espoir de lutter contre l'acidose.

Le 5 mars, la somnolence avait fait place à un coma profond. La respiration présentait *un rythme de Küssmaul tel qu'il serait impossible d'en voir de plus typique*. A aucun moment, le rythme de Cheyne Stokes

ne se manifesta. Pupilles non en myosis. Pas d'odeur spéciale de l'haleine. Vomissements cessent. Anurie complète. Température à 36°. Pas de convulsions. Le coma se prolongea, dans ces conditions, pendant trois jours, et *la dyspnée de Küssmaul l'accompagna jusqu'au dernier jour.*

Le 6 mars, azotémie de 5 g. 12; RA de 18. Mort le 8.

(Voir p. 17, tableau II, n° 18, les taux d'urée sanguine et de RA).



Depuis qu'une partie de ces travaux a été publiée, d'autres auteurs ont recherché, à leur tour, l'acidose au cours des néphrites urémigènes. Nous croyons bon de résumer ici quelques-unes de leurs observations :

Obs. 37 (Marcel Labbé) (33)

P..., 58 ans, ancienne brigthique, apportée dans le service en plein coma urémique, après crises épileptiformes violentes.

Le phénomène le plus frappant est une respiration rapide, profonde, bruyante, sifflante, presque régulière avec de grands mouvements du thorax. La malade est couchée sur le dos, pâle, non cyanosée. A aucun moment il n'y a d'ébauche de Cheyne-Stokes.

Evolution rapide en deux jours; malgré des saignées répétées la malade succombe sans sortir du coma.

28-29 mai : Urée 1,16; RA : 12,8 volumes de CO².
30-31 : Urines 700 g.; Sang : Urée 4,08; RA : 11,8
volumes et pH : 7,03.

Obs. 38 (Marcel Labbé) (33)

X..., femme, 65 ans, brigthique, non diabétique.

Après une période de fatigue présente une dyspnée sine materia, sans cyanose, sans orthopnée, coïncidant avec une azotémie de 0 g. 50 °/°° et RA de 34,7 volumes.

L'état s'aggrave rapidement. Deux jours après, obnubilation intellectuelle, somnolence, malade couchée sur le dos, sans cyanose, pouvant arrêter sa respiration pour se laisser ausculter, la respiration est rapide, profonde, 44 à la minute.

Mort le lendemain.

Obs. 39 (P^r Achard) (34)

Femme 22 ans à qui on a enlevé deux ans auparavant le rein droit atteint de tuberculose et qui, depuis quinze jours, présente des vomissements tenaces, de la céphalée, de la somnolence, sans fièvre. Dyspnée sine materia survient avec inspiration pénible, expiration brève et bruyante rappelant la dyspnée de Küssmaul qu'on voit dans le coma diabétique; mais pas de glycosurie ni de diacéturie. La RA du sang était très abaissée, 18,5 au lieu de 60. Urée sanguine de 4 gr. 25. Mort dans le coma, deux jours après l'entrée.

Obs. 40 (P^{re} Merklen, Foncin et Adnot) (35)

Roll..., 42 ans, albuminurique depuis scarlatine dans l'enfance. Pleurésie et hémoptysies récentes. Tuberculose fibreuse des sommets.

Arrive dans le service état grave à la période terminale d'une néphrite chronique azotémique (anémie, torpeur et somnolence, frottements péricardiques, azotémie élevée, etc.), confirmée à l'autopsie.

Urée sanguine : 5 g. 76.

RA : 19.

CHAPITRE IV

Aperçu étiologique

Des observations qui précèdent, il résulte que, au cours des néphrites urémigènes, qu'elles soient aiguës, subaiguës ou chroniques, il existe souvent une baisse du taux des bicarbonates du sang qui, dans cette affection, signe l'acidose.

Pour être complet et justifier le terme général d'acidose rénale, examinons rapidement, dans un court chapitre d'étiologie, si d'autres états de néphropathies ne s'accompagnent pas aussi du même déséquilibre acido-basique du milieu sanguin.

A côté de l'urémie en quelque sorte médicale, existe, dans le domaine chirurgical, l'urémie qui apparaît chez les vieux urinaires arrivés à l'étape rénale de leur affection. Le professeur BLUM (36) et son élève VAN CAULAERT, utilisant la méthode de la RA, ont récemment trouvé ces malades porteurs d'acidose. Ils ont tiré de ce fait des conclusions que nous aurons à examiner plus tard.

Dans l'entité clinique dite « néphrite de guerre », que nous conservons à cause de son étiologie un peu spéciale, mais qui semble bien être en réalité de la néphrite aiguë avec urémie, KEITH et THOMPSON (37) ont également mis en évidence le trouble de la réaction du sang, soit par la mesure du CO_2 alvéolaire, soit par le taux de la RA. Cette acidose était le plus souvent légère, transitoire et disparaissait avec le rétablissement de la diurèse.

Il n'y a pas qu'en clinique que certaines néphrites s'accompagnent d'acidose. L'expérimentation est capable de les reproduire.

C'est ainsi que MAC NIDDER (38) a bien étudié les néphrites causées par l'uranium. Et il a constaté qu'on trouvait chez les animaux ainsi intoxiqués un état d'acidose qui lui a paru en relation étroite avec le degré de la lésion rénale; celle-ci apparaît comme la cause de celui-là. Il a également vu que les animaux atteints de néphropathies naturelles présentaient un équilibre acide base instable et qu'il suffisait chez eux de provoquer, au moyen d'un agent comme le chloroforme, un léger surcroît d'acidémie pour les voir succomber rapidement, alors que les animaux sains, soumis aux mêmes influences acidifiantes, résistaient parfaitement.

Le mercure est aussi un toxique électif du rein. P. DELORE l'a étudié chez le chien avec BOULUD. Par de petites injections renouvelées de sublimé dans le péritoine du chien, il a créé de toute pièce et la néphrite azotémique et l'acidose qui s'est montrée constante dans toutes les expériences. Les animaux

ont succombé avec des taux d'urée élevés, des RA très basses et au milieu de symptômes urémiques.

Et ainsi, en clinique comme au laboratoire, il apparaît nettement qu'au cours de l'intoxication urémique, état complexe, il n'existe pas seulement des modifications purement chimiques du sang, mais aussi des perturbations dans ses constantes physiques. Sa réaction apparaît comme nettement troublée. Et qui connaît la nécessité de la stabilité du milieu intérieur, qui sait que la plus légère modification dans la réaction sanguine ne va pas sans déterminer un trouble profond de l'économie, se demande qu'elle va être la part de ce nouvel élément dans l'intoxication urémique, sous quelle forme séméiologique il va se manifester en clinique et quelle gravité il va comporter.

Nous allons essayer de discuter ces différents points dans les chapitres qui suivent.

CHAPITRE V

Discussion sur le rôle de l'acidose dans le déterminisme des phénomènes urémiques

Les malades des tableaux II et III ont tous présenté des signes cliniques d'urémie au cours de l'évolution de l'affection qui les avait menés à l'hôpital : dyspnée « *sine materia* », céphalée, torpeur, somnolence, vomissements, hypothermie, coma... Presque tous (20 sur 23) présentaient un état d'acidose le plus souvent franc et même fréquemment grave. La fréquence et la constance de la chute de la RA au cours de l'urémie incitent à se demander si celle-ci ne présente pas avec l'acidose des rapports étroits, autrement dit, si le déséquilibre acido-basique n'intervient pas dans le déterminisme des phénomènes dits urémiques et ne se traduit pas par quelque signe particulier dans le tableau sémiologique. *Il ne saurait, bien entendu, s'agir ici de vouloir expliquer toute l'urémie par l'acidose. Ce*

serait une erreur grossière. L'urémie est un état complexe où des facteurs multiples se côtoient. L'augmentation du taux de *l'urée* dans le sang en est un ; encore n'est-elle qu'un témoin de l'intoxication urémique et si elle est souvent un bon test de sa gravité, elle n'explique pourtant pas tous les faits : nous n'en voulons pour preuve que les cas de survie prolongée avec azotémie marquée et les cas inverses de mort avec rétention uréique faible*. L'élévation du taux de *azote résiduel* est un autre de ces facteurs. Mais son étude est difficile : elle se heurte à un obstacle important, à savoir la recherche avec des techniques incertaines et discutées de corps en partie inconnus (BLUM) (36). Aussi est-il juste d'admettre, avec RATHERY et BORDET (39), que, en ce qui concerne la valeur d'azote résiduel, on ne saurait actuellement émettre de conclusions fermes. Il n'est pas jusqu'à *l'ammoniémie* qui n'ait été invoquée dans le déterminisme de l'urémie. Récemment, le Professeur TEISSIER (40) attirait l'attention sur elle. Mais, si on en croit HUGOUNENQ et FLORENCE (40), elle n'est en réalité qu'un élément bien

* Le professeur Teissier a observé un malade azotémique pendant huit ans et qui supporta pendant trois ans un taux d'urée plusieurs fois contrôlé de 3 gr. 50. Un autre toléra quinze mois durant une azotémie de 4 gr. 50 (Rapporté par Mayet (43) dans Journal de médecine de Lyon).

Weill et Guillaumin rapportent le cas d'un malade azotémique depuis deux ans et qui avec des taux d'urée de 2 grammes plusieurs fois vérifiés continue à travailler.

Inversement Brouardel et J. Renard (44) citent le cas d'un malade mort d'urémie et dont le taux d'azotémie n'atteignit jamais 1 gramme et ils ajoutent : « Quelques réserves doivent être apportées tant dans l'appréciation de l'azotémie pour le pronostic des néphrites que dans la pathogénie des accidents urémiques ».

De même Rimbaud et Chaptal rapportent une observation superposable d'urémie où le taux d'urée sanguine le plus élevé fut celui du jour même de la mort : il atteignait à peine 0 gr. 65.

exceptionnel de l'intoxication urémique. Et ainsi, comme le font remarquer les deux auteurs précités, il apparaît que le problème physiopathologique posé par l'urémie reste entier ; le perfectionnement des techniques biochimiques en découvrent les éléments sans toutefois l'avoir résolu encore entièrement. Or, parmi ces éléments, il en est un qui a une existence indiscutable très souvent. C'est l'acidose. Comme les autres facteurs *elle n'a pas un rôle exclusif*. Mais, et les expériences des anciens physiologistes, comme celles plus récentes de DESGREZ et ADLER (42) l'ont montré, elle est toujours un phénomène grave : elle est incompatible avec la vie physiologique des cellules et des tissus, elle ralentit le processus d'oxydation et de synthèse, elle dérègle et altère le fonctionnement de tous les organes. N'est-elle pas, comme le dit DELORE (31), le facteur *préparatoire* du coma diabétique ? Et sans vouloir assimiler celui-ci au coma urémique, il y aurait rien que dans cette gravité des raisons « *a priori* » de conclure qu'elle a également sa part dans ce dernier. Mais un tel raisonnement n'a peut-être pas toute la rigueur scientifique désirable. Laissons-le de côté et efforçons nous de montrer que si l'acidose n'est pas, répétons-le encore, toute l'urémie, du moins joue-t-elle un rôle dans le déterminisme de certains symptômes.

Lorsque l'on envisage en clinique un état d'acidose pure, tel celui qui *précède* le coma diabétique, on voit qu'un des signes les plus importants, un de ceux qui doit éveiller l'attention du clinicien et lui montrer le danger, est l'altération du rythme respiratoire : il

s'agit d'une dyspnée sans orthopnée, sans cyanose, l'auscultation pulmonaire est négative ; c'est une dyspnée « *sine materia* ». La respiration est ample, profonde; son expression clinique la plus parfaite est réalisée par le type de Küssmaul. Ce dernier qui évoque le coma diabétique, est en réalité, maintenant que les cliniciens ont observé de nombreux états d'acidose, considéré comme l'apanage de ces derniers et c'est comme tel qu'on l'observe dans le diabète. Un autre symptôme, fréquent aussi, est réalisé par les manifestations d'ordre dépressif : la somnolence et la torpeur.

Les expérimentateurs de leur côté ont noté que c'était aussi ces deux ordres de symptômes qui caractérisent le mieux l'acidose expérimentale. VIOLLE (46), dans sa thèse, insiste tout particulièrement sur l'altération du rythme respiratoire : « ce sont eux (troubles respiratoires), dit-il, qui manifestent de la façon la plus frappante l'intoxication acide ». Ils sont constants, et si toutefois il ne revêtent pas toujours un type uniforme, car ils varient au cours d'une même expérience et d'une expérience à l'autre, du moins sont-ils très nets. Il signale de plus que les animaux intoxiqués ne tardent pas à tomber dans un état de torpeur, puis de résolution musculaire complète et de coma profond.

Si maintenant nous envisageons le tableau clinique de l'urémie, nous remarquons que celle-ci est très fréquemment caractérisée et par des troubles respiratoires et par des troubles d'ordre dépressifs, tels que la somnolence et la torpeur. De là à penser que, dans l'urémie, ces facteurs sont en relation avec l'acidose,

quand elle y existe, il n'y a qu'un pas. Et c'est surtout sur le terrain des manifestations respiratoires que la démonstration est possible.

Classiquement, la dyspnée de l'urémie — mise à part bien entendu celle qui est en rapport avec des lésions broncho-pulmonaires — est la dyspnée dite de Cheyne-Stokes. En réalité, depuis que les physiologistes avec François FRANK ont montré le rôle régulateur des circonvolutions cérébrales sur le rythme respiratoire, et que MERKLEN et RABÉ ont bien étudié ce type de respiration, il est admis qu'il n'est pas l'apanage de la seule urémie. Il s'observe aussi au cours des troubles circulatoires encéphaliques sous l'influence de l'asystolie et de l'artério-sclérose cérébrale. Récemment encore M. LABBÉ (33) insistait sur cette double origine du Cheyne-Stokes et en rapportait un cas au cours d'une hémorragie méningée, sans lésion rénale à l'autopsie. Nous-mêmes, dans le service du Professeur agrégé FAVRE, nous avons observé une malade dans le coma qui présentait le Cheyne-Stokes le plus typique ; or, son azotémie était loin d'être excessive, elle n'atteignait le taux que de 0 gr. 60 ; sa RA, bien qu'abaissée, l'était peu, puisqu'elle était encore à 44. L'examen clinique révéla ultérieurement chez elle la présence de troubles circulatoires des centres nerveux : elle devint hémiplegique. Dans les observations de néphrites urémigènes que nous rapportons, le type de Cheyne-Stokes n'a été observé que trois fois. Par contre ce qui a été vu avec une proportion infiniment plus élevée, c'est une respiration profonde rappelant la dyspnée « *sine materia* ». Ce n'est pas d'ailleurs la première fois que

ce fait frappe les observateurs. STRAUB (15), dans la première étude qu'il a faite de l'acidose rénale en collaboration avec SCHLAYER, dit que c'est frappés par la ressemblance que la respiration de certains urémiques offre avec celle des diabétiques comateux qu'ils ont eu l'idée de rechercher l'acidose dans l'urémie ; et il emploie le terme de « grosse Atmung », de respiration ample. Ce qu'il y a de plus intéressant encore, c'est que le Küssmaul, expression clinique parfaite de la respiration profonde, a été lui-même observé. « Il serait impossible d'en voir de plus typique... » disent Cordier et Delore (32) dans l'observation du malade 18 que nous avons rapportée en détail. Et dans les commentaires qui accompagnent les cas de LABBÉ (33) et d'ACHARD (34), que nous publions à la suite des nôtres, il est parlé de « respiration rappelant celle de Küssmaul » (ACHARD), de « respiration profonde à type de Küssmaul » (LABBÉ). En somme, en rapprochant les analyses de RA et les manifestations présentées par les urémiques, il résulte que la dyspnée « *sine materia* » en particulier le rythme de Küssmaul ne sont pas l'apanage de l'acidose diabétique seule, qu'ils sont la traduction clinique de l'état d'acidose en général et que comme tels ils peuvent se voir dans l'urémie.

Telles sont les conclusions qui apparaissent comme les seules légitimes à formuler, en l'état actuel de la question. Quant à préciser davantage le rôle pathogénique de l'acidose dans la production des phénomènes urémiques, il serait téméraire de le faire maintenant. Néanmoins, il n'est pas impossible, puisque l'attention est attirée sur des faits de cet ordre, que des obser-

vations plus nombreuses parviennent à étendre les relations pathogéniques possibles entre l'acidose et l'urémie et c'est alors que sera justifiée la place d'un « syndrome acidotique » (M.-P. WEILL, LABBÉ) à côté des autres grands syndromes cliniques du mal de Bright si magistralement décrits par WIDAL.

CHAPITRE VI

Valeur pronostique de la R A

Dans le chapitre précédent, nous avons montré qu'en raison des rapports qui lient la chute de la RA à l'urémie, il était légitime de faire jouer à l'acidose un rôle assez important dans le tableau clinique d'une brigthique grave. Mais de l'examen des observations, une constatation non moins constante que la baisse de la RA au cours des néphrites urémigènes semble aussi se dégager : nous voulons parler des relations qui unissent la réserve alcaline et l'évolution.

Nous pouvons voir, en effet, que tous nos malades (Obs. 15 à Obs. 35), qui sont morts soit dans le coma, soit dans la torpeur et la somnolence, ou qui ont été emmenés de l'hôpital dans un état grave, présentaient presque tous une RA dont le taux était dans la majorité des cas, situé au-dessous de 40 (16 cas sur 21), ce qui signifie acidose franche et fréquemment aussi au-dessous de 30 (9 cas sur 21), ce qui indique une acidose grave. Par contre, tous ceux dont la réserve alcaline

était bonne (Obs. 14, 36, 37) ont survécu et sont sortis de l'hôpital. Notons aussi que les chiffres les plus faibles se trouvent en général dans les observations où la mort a suivi de près la détermination du dernier taux de RA, comme en fait foi le résumé suivant :

Date de la mort après la
détermination du dernier
taux de R. A.

obs : 18.....	RA = 18....	2 jours après.
» 20.....	» = 24....	même jour.
» 22.....	» = 19....	même jour.
» 23.....	» = 28....	même jour.
» 25.....	» = 25....	5 jours après.
» 26.....	» = 24....	2 jours après.
obs : 37 (M. Labbé)	» = 11,8	^{taux le plus bas observé jusqu'à ce jour} même jour.
» 39 (Achard)	» = 18,5	2 jours après.

Enfin, attirons l'attention sur le fait, que, lorsque la RA est recherchée en série chez le même malade, on la voit augmenter ou diminuer selon que la situation clinique s'aggrave ou s'améliore.

Tels sont les faits. Ils lient étroitement la RA et la gravité de l'affection et nous incitent à discuter la valeur pronostique de la RA.

Nous considérerons deux cas, selon que l'on a un seul taux de RA ou plusieurs pour le même malade.

D'une façon générale, un seul taux de RA ne comporte par lui-même aucune valeur pronostique. Il en est de la RA comme de tous les résultats donnés par le laboratoire. Ils doivent être joints à l'observation clinique et souvent vérifiés plusieurs fois : ce n'est

que leur constance qui possède une signification. Et comme le dit P. DELORE : « de même que par un point on ne peut tracer une courbe, de même d'un chiffre de RA on ne peut déduire une évolution. On ne peut que situer l'état actuel du malade dans l'échelle de l'acidose et rien de plus ». Cependant, une place à part doit être réservée au taux très bas de RA. Inférieure à 30 elle comporte un pronostic en général mortel : ce fait est vérifié par tous nos malades. Un tel chiffre, nous le savons, indique pour les cliniciens une acidose assez prononcée et bien avant eux les physiologistes ont établi, par les injections d'acides, qu'à partir d'un certain taux d'acidification la survie n'était plus possible.

Mais c'est dans les cas où l'on possède plusieurs taux successifs de RA que sa connaissance comporte son maximum d'intérêt. Il est alors facile d'avoir des éléments de pronostic puisque la baisse ou l'augmentation de la RA vont de pair avec l'aggravation ou l'amélioration cliniques. Il est vrai que nous avons déjà dans le dosage de l'urée sanguine un élément de pronostic de premier plan et de valeur indiscutable. Tous les praticiens, pour l'avoir vérifié maintes fois, sont maintenant d'accord pour reconnaître la gravité d'une azotémie persistante et pour affirmer que plus l'urée sanguine augmente, plus grave est la situation des malades. D'ailleurs, il nous faut reconnaître, et la plupart des cas le prouve, qu'une forte baisse de la RA marche en général de pair avec les rétentions d'urée fortes et durables, tandis qu'elle est le plus souvent voisine de la normale lorsque la rétention uréi-

que est nulle. « Aux limites de l'azotémie » (P. DE-
LONR) (31) une concordance existe entre les deux fac-
teurs. Dans ces cas évidemment l'intérêt de la recher-
che de la RA est moindre, puisque du seul taux de
l'urée sanguine on peut tirer les mêmes indications
pronostiques. Mais il faut se souvenir que l'analyse de
certains faits particuliers montre que quelques résér-
ves doivent quelquefois être apportées sur la valeur
pronostique de l'azotémie, et elles sont fondées sur les
faits de survie prolongée avec azotémie marquée et de
mort avec rétention uréique faible que nous avons
déjà invoqués. Et s'il est vrai que, dans la majorité des
cas, l'élévation de l'urée dans le sang reste un des
signes les plus fidèles pour renseigner sur le proche
avenir des brigthiques, il faut admettre cependant que
quelques cas échappent à cette règle. Or, si d'une fa-
çon générale l'azotémie et l'acidose vont de pair et si
la connaissance de l'une suffit à fixer le pronostic, il
n'en est pas toujours ainsi. La grandeur du déséqui-
bre acide base n'est pas toujours parallèle à la réten-
tion azotée ainsi que l'ont montré STRAUB et
MEUM (18) par quelques-unes de leurs observations.
M. P. WEILL (29) remarque également qu'on peut
voir l'acidose coïncider avec une azotémie relativement
peu marquée et inversement. Il cite, en particulier, le
cas d'un de ses malades, qui présentait depuis deux
ans un taux plusieurs fois contrôlé, de 2 gr. d'urée
dans le sang et dont la RA était de 50. Dans nos obser-
vations des faits de même ordre peuvent être relevés :
une azotémie moyenne de 1 gr. 30 (Obs.: 23) coïncide
avec une acidose sévère (RA = 29) ; une rétention uréi-

que de même ordre de grandeur, 1 gr. 38 (Obs. : 35), corespond au contraire à une acidose légère. Et quand, dans ces observations, on recherche qu'elle a été l'évolution, on est frappé de constater qu'elle n'a pas été ce que la valeur de l'azotémie l'aurait fait supposer ; elle a été conforme à la gravité de l'acidose. C'est ainsi que le malade de WEILL, dont la RA était suffisante, continuait depuis deux ans à travailler et à gagner sa vie, tandis que le sujet de l'observation est mort vingt jours après la détermination du dernier taux de RA. Nous avons rapporté plus haut (page 33) les courbes qui indiquent, chez le même malade, l'évolution comparée de l'azotémie et de l'acidose. Leur examen montre qu'entre le 27 janvier et le 18 février l'azotémie présentait une tendance très nette à baisser : elle tombait en effet de 4 gr. 52 à 3 gr. 42. C'était d'ailleurs pour le malade une véritable période d'amélioration puisqu'il allait et venait dans la salle et qu'il demandait même à manger. Or, à la même époque, la RA, évaluée à plusieurs reprises, passait successivement de 38 à 26, puis à 17, reflétant ainsi plus fidèlement l'état réel du malade et la gravité d'un pronostic que devait confirmer la mort quinze jours plus tard. Bien que des courbes n'aient pas été établies chez le malade 16, on peut cependant constater chez lui des variations en sens inverse de l'urée et de la RA : l'azotémie diminue, l'acidose augmente ; et le malade succombe cinq jours après. Enfin, l'observation 29 réalise un cas superposable : pendant que l'azotémie reste stationnaire (1 gr. 72 à 1 gr. 70), la RA s'effondre de 45 à 38, et onze jours après le sujet s'éteint. Là encore la

RA a traduit plus fidèlement que la rétention uréique la vraie situation du malade. Et c'est maintenant qu'apparaît toute la valeur pronostique de la RA. Baisant alors que l'urée sanguine s'élève elle indique une néphrite avec acidose d'évolution extrêmement grave, de pronostic plus sombre que la néphrite sans acidose. Et il y a là une raison déjà suffisante pour adjoindre sa recherche, et sa recherche en série, à celle de l'azotémie. Mais où elle possède encore plus de valeur, son maximum d'intérêt pourrait-on dire, c'est lorsqu'elle varie alors que l'azotémie ne change pas ou varie en sens opposé. Dans ces cas, si on s'en rapporte aux faits que nous avons exposés, il est plus rationnel de fonder davantage le pronostic sur l'évolution de l'acidose que sur celui de l'urée sanguine.

Ces conclusions, apportées dès 1924 par P. DELORE (31), sur l'intérêt pronostique à attacher à la RA, ont été tout dernièrement confirmées par un auteur qui fait autorité dans toutes ces questions d'équilibre acide base : le Professeur BLUM (36). Nous avons déjà dit, dans notre aperçu étiologique, qu'avec mon élève Van CAULAERT, il avait recherché la RA chez les urinaires arrivés à l'étape rénale de leur affection et que par cette méthode il les avait trouvés porteurs d'acidose. Ses recherches avaient un but essentiellement pratique : elles visaient à trouver une méthode « supérieure » à la détermination de l'azotémie qui, dit l'auteur, ne fournit pas toujours une mesure exacte de la gravité de l'affection rénale quand on veut connaître la tolérance de ces malades vis-à-vis de l'acte chirurgical. Ses observations et ses analyses lui ont montré

que les urinaires qui présentent une RA normale ou peu modifiée (50 à 60) supportent bien l'intervention et sont par la suite dans un état satisfaisant. Au contraire, le pronostic est défavorable chez ceux dont la RA est fortement abaissée (au-dessous de 40). Et il ajoute : « Quand il y a acidose moyenne (RA : 40 à 50) on ne peut en tirer de conclusions immédiates mais la marche de l'acidose permet de suivre l'évolution de l'intervention et de se rendre compte s'il y a aggravation ou amélioration. Pour juger de la valeur de ces renseignements, comparons les résultats des deux procédés : à une azotémie normale correspond une valeur normale de RA ; dans d'autres cas, cette concordance fait défaut : il y a ou azotémie moyenne et alors la RA est normale, ou il y a acidose moyenne et azotémie très élevée et enfin il y a azotémie moyenne et acidose très marquée. C'est dans ces derniers cas surtout que la détermination de l'azotémie s'est trouvée décevante et a induit en erreur sur la gravité réelle de l'affection ». Et l'auteur appuie ses conclusions sur le cas de deux malades qui présentaient cette discordance entre l'azotémie et l'acidose et qui ont succombé. Les taux d'urée sanguine n'étaient pas excessifs (1 gr. 05 chez l'un, 2 gr. 11 chez l'autre). Par contre, les RA étaient l'une de 30, l'autre de 36.

Nous croyons qu'il y a là des faits de même ordre que ceux que nous avons rapportés et discutés. Il nous semble même possible de les superposer. Ils sont une confirmation de ce que nous avançons. La RA, comme tous les chiffres en clinique, n'a pas de valeur absolue. Mais il y a intérêt chez les urémiques à adjoin-

dre sa recherche à celle de l'urée sanguine. Dans l'association de ces deux éléments, on a, pour le pronostic, des données à la fois plus complètes et plus fidèles que dans la connaissance du seul taux de l'urée sanguine.

CHAPITRE VII

Valeur diagnostique

La connaissance de l'acidose rénale n'a pas seulement qu'un intérêt pronostique mais elle paraît avoir une valeur diagnostique. La plupart des auteurs qui l'ont étudiée le reconnaissent.

Pour LEWIS et BARCROFT (47), l'acidose existe chez les cardio-rénaux : c'est elle qui, pour ces auteurs, serait responsable de cette dyspnée d'effort avec exacerbation nocturne, sans cyanose que l'on trouve chez certains d'entre eux. Mais ils admettent que l'insuffisance cardiaque à elle seule ne suffit à provoquer l'acidose ; elle est liée à l'insuffisance rénale. C'est d'ailleurs ce que pensent STRAUB et MEIER (18) qui croient la RA capable de différencier les dyspnées d'origine rénale des dyspnées cardiaques ou pulmonaires. Dans ces conditions, la présence d'un état d'acidose serait un élément de plus pour faire le départ chez ces malades de ce qui appartient au cœur et de ce qui revient au rein. Un cas observé par P. DELORE, dans le service

du Docteur BONNAMOUR (obs. résumée n° 7, tableau I), illustre cette façon de voir : il s'agissait d'un malade qui, à la suite d'un ictus, avait été amené dans le service en état de coma. En raison de crises éclamptiques survenues dans les mois précédents, le diagnostic s'orienta vers celui de coma urémique. La RA, recherchée dès l'entrée et trouvée à 66, incita à écarter ce diagnostic. Effectivement le taux de l'azotémie comme plus tard ne fut que de 0 gr. 46 0/00. Et l'évolution montra que ce sujet, atteint de néphrite albumineuse et hypertensive, avec gros cœur, avait été victime de son hypertension et avait fait une hémorragie cérébrale : il quitta le service trois mois après, gardant encore de l'aphasie.

Enfin, pour Poggio (26), la réaction du sang permettrait de différencier les troubles rénaux proprement dit des troubles rénaux d'origine circulatoire, du rein cardiaque. Confirmant ces vues, DELORE (31) cite trois observations d'albuminurie cardiaque avec RA tout à fait normale.

CHAPITRE VIII

Discussion critique sur la valeur de la R A comme test d'acidose

Au cours des chapitres précédents, nous avons montré qu'elle était la valeur pratique de la connaissance de la réserve alcaline chez les urémiques. Nous avons, en particulier, signalé combien il était intéressant de savoir, en même temps que le taux de leur rétention uréique, l'état de l'équilibre acide base de leur sang, la connaissance de ce facteur permettant en effet de fixer leur proche avenir avec encore plus de certitude que celle de l'azotémie seule.

Mais il est des cas où l'urémie peut très bien être accompagnée d'un désordre grave dans la réaction du sang et ce dernier ne pourra cependant pas être mis en évidence par la seule recherche de la RA.

Dans notre premier chapitre, nous avons, en effet, apporté quelques réserves sur la valeur de cette méthode comme test d'acidose, telle du moins qu'elle a

été définie par VAN SLYKE et qu'elle a servi dans les observations que nous rapportons.

Alors que dans la conception première la baisse de la RA signifiait acidose, nous savons maintenant que certains états d'acidose s'accompagnent au contraire d'une élévation du taux des bicarbonates dans le milieu sanguin. Que par insuffisance respiratoire ou circulatoire le gaz carbonique s'accumule dans le sang, sa pression augmente et il va transformer l'alcali contenu en grande quantité dans les protéines du plasma et surtout dans l'hémoglobine en bicarbonate. La RA bicarbonatée augmente et il y a cependant acidose gazeuse pour employer l'expression désormais classique. Imaginons alors un état complexe d'acidose gazeuse (par accumulation de CO_2) et d'acidose non gazeuse (par accumulation d'acides non volatils), la RA bicarbonatée va être soumise à des actions de sens inverses, et si on se fie à sa valeur, on risquera de méconnaître l'acidose, pourtant réelle. Si nous avons repris cette discussion ici, à une place qu'on nous reprochera peut-être, de lui avoir donnée, c'est que, maintenant que nous sommes convaincus de la réalité d'un état d'acidose au cours de l'urémie, nous pouvons illustrer les réserves précédentes d'un exemple. Nous-mêmes, avec P. Delore, avons vu dans le service de notre Maître, le Professeur Roque, un malade néphritique grave, grand urémique, mort en urémique et chez lequel, pendant tout le temps qu'il resta dans le service, la RA, recherchée à plusieurs reprises, fut toujours trouvée à peu près normale ; le fait était insolite, en contradiction flagrante avec ce que nous étions ha-

bitués à voir jusqu'alors. L'autopsie se chargea d'ex-
les valences acides des protéines, les acides aminés
plier le paradoxe. Une tuberculose pulmonaire éten-
due coexistait avec la néphrite et rendait compte, chez
ce malade, de l'existence d'une acidose gazeuse qui
affectait, pour son propre compte, la RA dans un sens
opposé ou l'affectait sans doute l'urémie. De tels faits
sont rares ; ils existent cependant ; il faut les connaî-
tre. En dehors d'eux, la RA reste un bon test d'acidose
non gazeuse, telle qu'elle existe chez les diabétiques
et les urémiques et comporte cette valeur pratique sur
laquelle nous avons insisté*.

Pour juger de tous les états possibles d'acidose, en particulier
dans ces cas complexes et au moment de la période agonique,
où malgré une forte baisse de la RA le pH diminue, il faut, comme
P. Delore (6) l'écrivait dernièrement dans *La Médecine*, connaître
au moins la tension du CO₂ alvéolaire d'une part, la teneur en
CO₂ du sang artériel d'autre part. Ces deux éléments permettant
le calcul du pH d'après la formule de Hasselbach :

$$\text{pH} = 6,1 + \log. \frac{\text{CO}_2\text{HNa}}{\text{CO}_2\text{H}^2}$$

CHAPITRE IX

Pathogénie

Démontrer la réalité et la gravité d'un état d'acidose chez certains brigthiques constitue un travail relativement facile, car c'est, en somme, laisser parler les faits. Vouloir en éclairer le mécanisme pathogénique, c'est vouloir les interpréter et c'est alors se lancer sur le terrain mouvant des hypothèses. Nous ne pouvons cependant pas nous soustraire à l'obligation d'exposer, tout au moins dans leurs grandes lignes, les diverses conceptions pathogéniques de l'acidose rénale.

Une première théorie relativement simple est celle qui s'appuie sur la physiologie du rein considéré comme un organe jouant un rôle important dans le maintien de l'équilibre acide base. Elle est étayée de constatations faites chez le malade. On sait en effet que la fonction rénale exerce une influence puissante sur la régulation acido-basique du sang :

1° Le rein oppose un certain obstacle à l'élimination des bicarbonates par l'urine, mais ce facteur est de minime importance car la quantité de CO_2 total urinaire est extrêmement variable.

2° Le rein débarrasse l'organisme des acides sur lequel le poumon ne peut rien, les acides non volatils. Il les élimine à l'état libre ou à l'état de sel. En particulier, il intervient puissamment par l'élimination de phosphate acide de soude, principal élément de l'acidité urinaire, en utilisant le mécanisme suivant :

a) Formation dans l'organisme d'acide phosphorique et transformation de ce dernier, grâce au sodium des carbonates du sang, en phosphate disodique et monoacide $\text{PO}_4\text{Na}^2\text{H}$ qui arrive au rein.

b) Elimination par le rein non pas de $\text{PO}_4\text{Na}^2\text{H}$ mais de PO_4NaH^2 (phosphate monosodique et biacide) de sorte que la moitié seulement de la base est rejetée ; l'autre moitié est libérée et retourne à la RA. Ainsi du même coup le rein a éliminé des acides et économisé des bases. La réalité de ce mécanisme est prouvée par les analyses d'urine et la comparaison des pH urinaire et sanguin.

3° Enfin le rein a une fonction ammoniacale. Voilà une donnée qui n'est peut-être pas encore classique mais que des travaux récents tendent à établir. FOLIN le premier signala les causes d'erreur considérables dans le dosage de l'ammoniaque sanguine et mit en doute l'existence classiquement admise d'une ammoniémie importante. NASH et BENEDICT, mettant au point une méthode exacte de dosage de l'ammoniaque, montrèrent d'abord que ce corps n'existe qu'à l'état

de trace dans le sang, puis que la néphrectomie double n'y est pas suivie d'une augmentation de cette base. Et pour eux, la production de l'ammoniaque est une fonction essentiellement rénale. Ambard et Schmid, sans prétendre comme les auteurs américains que le rein sécrète de l'ammoniaque, admettent que cette base peut se former « au niveau du rein » par transformation de l'urée. D'autres auteurs pensent que ce phénomène est plus général, qu'il est tissulaire, mais le croient plus marqué au niveau du rein. Quoi qu'il en soit du mécanisme exact de la production rénale de l'ammoniaque, on voit tout de suite l'intérêt de ces découvertes : si les acides combinés de l'urine empruntaient leur base au sang pour se neutraliser, la RA tendrait à s'épuiser partiellement. L'ammoniaque, dont on connaît le haut pouvoir neutralisateur vis-à-vis des microbes, épargne les bases de la RA en se substituant à elles au niveau du rein.

Il résulte, de ce rappel de physiologie, que le rein élimine des acides et épargne des bases. Que cette double fonction soit touchée par un processus de néphrite, une grande partie des acides du métabolisme attaquent la réserve alcaline et l'acidose s'établit. Cette théorie a pour elle des arguments d'ordre clinique. P. DELORE (31) a noté dans les observations que nous avons rapportées que le *taux de l'ammoniurie était en général diminué* *. De même d'ailleurs, l'ammoniémie,

* Il est intéressant de remarquer que dans le diabète, à condition que le rein ne soit pas en même temps altéré, on observe de l'ammoniurie et de l'ammoniémie sans hyperazotémie, tandis que, dans l'urémie avec acidose, il y a hyperazotémie sans ammoniurie ni ammoniémie.

chez deux azotémiques, pour des taux respectifs d'urée de 1 gr. 80 et de 2 gr. 10, a été chez l'un de 0 gr. 03 et de 0 gr. 026 et par conséquent sensiblement normale. Une ammoniurie qui diminue, une ammoniémie qui n'augmente pas, semblent des arguments qui rendent compte de la possibilité de l'état d'acidose par déficience de la fonction ammoniacale du rein. MARRIOTT et HOWLAND (22) puis MARRIOTT et HOESLER (48) ont trouvé que dans les néphrites avec acidose le taux de l'acide phosphorique du plasma était augmenté parallèlement à l'intensité de l'acidose. WEILL et GUILLAUMIN (29), dans leur douze observations, ont eu soin également de doser l'acide phosphorique du sang et, pour leur part, ils adoptent les conclusions des auteurs américains. Il ne faudrait peut-être pas accepté ces conclusions sans réserve. Car des études plus récentes ont montré, que la question est plus complexe. FETTER (49), en 1923, a repris la question d'une façon plus approfondie en dosant non seulement les phosphates inorganiques mais encore les phosphates totaux. Les phosphates inorganiques chez les sujets atteints de néphrites avec acidose sont toujours accrus (28 mmg pour 100 cmc de sang au lieu de 14). Par contre, les phosphates totaux, lorsqu'il y a acidose peuvent être ou en excès ou en déficit et Fetter explique le fait de la manière suivante : ou les reins ne sont plus capables d'excréter les phosphates ; dans ce cas il existe dans le sang une accumulation de phosphates acides ; c'est alors qu'on rencontrerait l'hyperphosphatémie ; ou bien l'ammoniaque n'étant plus produite ou la production d'acide étant rapide et con-

tinuelle, les phosphates sont utilisés de plus en plus pour l'excrétion des acides jusqu'à ce que la réserve de l'organisme s'épuise. Ce serait dans ce cas que la quantité des phosphates totaux du sang serait abaissée. La question est complexe et n'est point encore résolue.

Le Professeur BLUM (50) et ses élèves, dont on connaît les recherches sur la composition intime de nos humeurs par l'étude de chacun de leurs éléments simples (K, Ca, Na, Cl...), tout en admettant que l'acidose rénale est sous la dépendance de la lésion du rein, ont essayé de pénétrer plus avant son mécanisme pathogénique. Elle rentre dans la catégorie des acidoses dues aux éléments minéraux du sang et comme telle, d'après ces auteurs, l'état du chlore et celui du sodium y jouent un rôle essentiel. Ils ont montré que quelques néphrites aiguës et surtout la néphrite interstitielle chronique, qui souvent n'est qu'une néphrite azotémique en puissance (VAN CAULWERT) (51), sont caractérisées par ce que AMBARD et BEAUJARD avait déjà appelé la rétention chlorurée sèche. C'est un état formé d'une rétention chlorurée importante sans rétention simultanée d'eau et qui détermine une modification particulière du sang dont les caractéristiques essentielles sont : une concentration marquée, l'hyperchlorémie et l'hyponatrémie. Il y a rétention de chlore dans le sang et les tissus alors que le sodium passe en excès à travers le rein. Et c'est la disproportion entre le chlore en excès et le sodium en déficit qui est la cause de l'acidose. BLUM appelle cet état la chloro-acidose avec hyponatrémie. Mais, mal-

gré que la disproportion entre ces deux éléments soit parfois considérable, l'acidose peut n'être qu'extrêmement modérée. C'est qu'alors la concentration du sang est excessive et que les albumines, jouant le rôle de tampons, neutralisent le chlore en excès. Que la concentration du sang diminue et que l'élimination du sodium soit portée au maximum, et c'est ce qui se passe dans l'urémie, alors les albumines ne neutralisent plus le chlore, l'alcalipénie atteint un haut degré, le caractère « acidotique » peut se manifester et l'acidose apparaît très marquée.

Nous avons admis jusqu'à maintenant que l'acidose qui se produisait au cours de certaines néphrites était en relation de cause à effet avec la lésion rénale. Une opinion différente a été soutenue devant le 18^e Congrès de Médecine français de Nancy par H. CHABANIER et Mlle LEBERT. Ces deux auteurs se demandent en effet si l'abaissement de la réserve alcaline ne serait pas indépendant du degré de l'insuffisance rénale et s'il ne serait pas lié surtout à une hyperproduction extra-rénale de valences acides. Et comme argument, ils font remarquer que c'est précisément au cours des grands syndromes urémiques que l'abaissement de la RA est frappant ; il est au contraire léger chez les urémiques frustes. Or, nous savons que certains auteurs (MARAGLIANO, J. TESSIER) (43) admettent que la grande intoxication urémique n'est pas toujours proportionnée à l'insuffisance sécrétoire des reins, mais qu'elle semble déterminée par un trouble extrarénal portant sur le métabolisme azoté.

Chabanier qui semble admettre ces théories se de-

mande si le même trouble extrarénal ne libérerait pas les valences acides des protéines, les acides aminés, qui viendraient ainsi provoquer l'abaissement de la réserve alcaline.

Notre exposé n'a certes pas la prétention d'expliquer la pathogénie de l'acidose rénale. Il revendique du moins le mérite de montrer la complexité de toutes ces questions qui touchent à l'équilibre acido-basique du sang.

Tout est encore à l'étude et, si pour la première fois, on voit aborder sur des bases scientifiques la composition de nos humeurs, il ne faut pas se dissimuler que bien des obscurités, bien des hypothèses hardies et des conclusions hâtives encombre encore ces chapitres de physiopathologie. En ce qui concerne l'acidose rénale, nos connaissances sur ce point sont encore bien confuses et, comme le dit DAUTREBANDE (4), il est prudent d'attendre un complément d'étude avant d'affirmer le mécanisme complet de ce déséquilibre. Quoi qu'il en soit, son existence n'est pas douteuse ; elle est un des facteurs graves du complexe urémique. N'est-il pas possible de la combattre ? C'est ce que nous allons examiner dans un dernier chapitre.

CHAPITRE X

Indications thérapeutiques

L'existence au cours des néphrites urémigènes d'un état d'acidose et sa signification pronostique devaient tout naturellement conduire à lui opposer le traitement alcalin. Et de fait, les essais thérapeutiques ont été nombreux.

CHACE et MYERS (23) apportent quelques résultats satisfaisants : chez deux malades atteints de néphrite aiguë avec acidose marquée, l'administration d'alcalin fit remonter, en deux semaines, à un taux normal une RA tombée précédemment à 22 et l'amélioration clinique, en particulier la disparition de la dyspnée, s'ensuivit. De même, au cours de poussées aiguës dans deux cas de néphrites chroniques, l'ingestion de bicarbonate de soude fut accompagnée d'amélioration. Il semble que, dans ces observations, la thérapeutique alcaline ait mis les malades en état de surmonter la défaillance passagère de leur rein. Une explication analogue convient aux succès qu'obtinrent KEITH et

THOMPSON (37) par l'alcalinothérapie au cours des néphrites de guerre.

Nous avons rapporté plus haut l'observation détaillée d'un malade atteint d'une néphrite mercurielle azotémique typique avec acidose intense et chez lequel le traitement alcalin fut largement institué. Nous ne pouvons pas dire que les essais thérapeutiques aient été suivis de succès complet car ils n'empêchèrent pas le malade de succomber. Mais, fait digne de remarque, chez ce sujet, que l'histoire clinique habituelle permettrait de condamner dans un délai de quinze à vingt jours, la mort ne survint que le cinquante-cinquième jour. Et l'on sait qu'en pareil cas, la durée moyenne de l'évolution des néphrites par sublimé est de douze jours et que le délai maximum de vingt-cinq jours est bien rarement atteint.

Il n'y a pas d'ailleurs qu'en clinique que des résultats encourageants aient été notés. Nous avons déjà vu que MAC NIDDER (38), pour étudier le déséquilibre acide base dans les néphrites, s'était adressé à l'expérimentation. Il a en particulier étudié l'influence des agents capables de provoquer un surcroît d'intoxication acide dans les néphropathies naturelles et expérimentales et il a vu que les sels alcalins protégeaient l'animal en expérience contre les influences toxiques acidifiantes.

Mais malgré cette série de faits, le problème thérapeutique n'est pas aussi simple à résoudre qu'il le paraît au premier abord, surtout lorsqu'il s'agit d'une néphrite chronique urémigène bien caractérisée. Dans la plupart des cas où l'évolution de la maladie est

avancée et où l'acidose est sévère l'action des alcalins s'est montrée faible, infidèle et même souvent nulle. En serrant de près la question, les raisons de cet échec apparaissent.

Tout d'abord il faut tenir compte des données pathogéniques. Nous n'avons pas affaire ici à une acidose par formation d'acides en excès comme dans le diabète.

Là, au début, à la période précomateuse, à celle où tous les auteurs s'accordent pour reconnaître l'efficacité du traitement par les alcalins, l'acidose est latente. Elle est pure, ses effets secondaires ne se sont encore pas fait sentir et si elle est installée sur un organisme troublé dans sa nutrition, il faut bien reconnaître que celui-ci est encore capable de lutter contre toute tentative de destruction de l'équilibre acide base : l'hyperproduction d'ammoniaque le prouve. Et l'on comprend que l'apport alcalin aide efficacement un organisme qui ne demande qu'à se défendre. Au contraire, l'acidose rénale se produit précisément parce qu'une des fonctions du maintien de l'équilibre acide base, la fonction rénale est touchée. L'apport alcalin est une arme trop faible aux mains d'un organisme qui ne trouve plus en lui-même de force défensive. Nous croyons qu'il y a dans ces éléments pathogéniques une explication au moins partielle de l'échec du traitement.

Une raison, dont on doit également tenir compte dans la discussion du problème, c'est la durée de l'acidose. Nous avons vu, tout au moins chez nos malades d'hôpital, combien est accusé le trouble de la réac-

tion sanguine et on conçoit que le traitement reste inopérant contre les effets secondaires toujours à craindre d'une acidose élevée et sans doute ancienne. Pour apprécier la valeur de ce facteur il faudrait, croyons-nous, rechercher les effets d'une thérapeutique alcaline bien conduite dans les cas pris au début, dès que la RA, recherchée systématiquement chez les brigthiques, aurait mis en évidence un degré léger d'acidose. Les tentatives du traitement seraient alors peut-être plus fructueuses. BEAUMONT S'CORNELL (53) prétend que l'ingestion de bicarbonate de soude fait disparaître facilement la légère dyspnée et les troubles visuels que présentent après l'effort certains néphritiques et qui sont liés, pour l'auteur, à de l'acidose et non à une défaillance cardiaque. Si cette dernière hypothèse est vraie, il faut reconnaître que, dans ces cas, le trouble de l'équilibre acide base est peu accentué et c'est sans doute ce qui le rend accessible au traitement.

Mais la question présente encore un autre aspect : une face pharmacodynamique, pourrait-on dire. Pour aussi paradoxal que cela paraisse, il semble que, dans l'acidose rénale même grave, l'alcalinisation ne doive pas être poussée à outrance. STIEGLITZ (24) a établi qu'il y avait un rapport inverse entre la réaction de l'urine et la réaction des cellules des tubes contournés et des anses de Henle (partie étroite). Autrement dit, lorsque l'urine est acide, ces cellules ont une réaction alcaline, alors que le reste du rein est acide. Or, chez les animaux rendus néphritiques, les cellules lésées offrent une réaction acide quelle que soit la réaction

de l'urine. Dans ces conditions, lorsque, avec l'administration de bicarbonate de soude, la réaction de l'urine devient alcaline, les cellules sécrétrices tendent à devenir acides et pour STIEGLITZ, l'augmentation de cette acidité risque d'aggraver la lésion rénale préexistante. Il y a donc à tenir compte dans l'administration des alcalins du facteur dose qui sera évidemment variable avec l'intensité de la lésion rénale de chaque malade. On sera sûr de ne pas dépasser la dose convenable si on a soin de ne donner des alcalis que dans la mesure où ils n'alcalinisent pas l'urine ; la condition optima à atteindre est évidemment sa neutralisation.

Il y a plus encore ; le facteur dose ne semble pas être le seul à jouer un rôle. La nature même du médicament doit entrer aussi en ligne de compte.

FETTER, d'après DAUTREBANDE (4), pour lutter contre l'hypophosphatémie que l'on voit au cours de certaines acidoses rénales, préconise l'emploi des phosphates alcalins au lieu de celui du bicarbonate habituel. Actuellement, à la clinique du Professeur ROQUE, le Professeur Agrégé CORDIER et P. DELORE, intéressés par ce problème thérapeutique, essayent l'action du phosphate de soude. Mais ces essais sont encore trop récents pour qu'on puisse apporter dès maintenant des conclusions fermes.

M. P. WEILL (29), frappé également par les insuccès thérapeutiques, se demande si un excès de Na dans nos humeurs ne risque pas de nuire à l'équilibre entre les divers radicaux métalliques nécessaires à la bonne harmonie des fonctions vitales. Et il accorderait volontiers sa préférence à des solutions où les bases se-

raient constituées par un mélange analogue à celui du milieu plasmatique plutôt qu'aux solutions exclusivement bicarbonatées sodiques.

En somme, la question, malgré son apparence simple, est fort complexe. On aurait tort de considérer l'organisme — qu'on nous permette cette comparaison — comme une éprouvette dont il s'agirait de neutraliser le contenu. La nature même de l'acidose, son degré, la toxicité des alcalins pour le rein malade sont autant de facteurs qui s'opposent à cette neutralisation.

Espérons toutefois que les progrès de la pharmacodynamie contribueront à résoudre le problème. Et l'on aura dans la thérapeutique alcaline une arme pour combattre l'intoxication urémique, puisque l'acidose semble un de ses principaux éléments.

CONCLUSIONS

I. — La conception qui fait de l'acidose une intoxication par les corps acétoniques et un état propre au diabète est trop exclusive.

Les progrès de la chimie physique ont permis l'étude de l'équilibre acide base du sang à l'état normal et pathologique et ont contribué à préciser le domaine de l'acidose. Deux notions expriment la réaction du sang : celle de la concentration en ions hydrogène ou pH, celle de la réserve alcaline ou RA. La RA n'a qu'une valeur relative comme test d'acidose. On peut cependant l'employer seule pour l'étude de l'équilibre acide base au cours de l'urémie à condition que cet équilibre ne soit pas affecté par un trouble trop profond du fonctionnement pulmonaire ou cardiaque.

II. — Des observations multiples, cliniques et expérimentales (néphrites provoquées) ont établi la baisse de la RA au cours des néphrites urémigènes et la notion d'acidose rénale.

III. — Nous présentons :

13 cas de néphrites chroniques sans symptômes d'urémie, où la RA a été trouvée voisine de la normale.

23 cas de néphrites aiguës, subaiguës ou chroniques avec urémie où la RA a été trouvée diminuée.

IV. — La notion d'acidose au cours des néphrites urémigènes incite à penser que le déséquilibre acide base joue un rôle dans l'apparition de certains phénomènes dits urémiques.

C'est ainsi que certains troubles respiratoires (dyspnée sine materia) et certains troubles d'ordre dépressif (torpeur, somnolence, coma) sont communs à l'urémie et à divers états d'acidose (diabétique, etc.) et peuvent être observés au cours de l'acidose expérimentale. Cette notion de l'acidose rénale a conduit à une meilleure observation des troubles respiratoires au cours de l'urémie et a fait comprendre la possibilité de la respiration de Küssmaul qu'on y observe quelquefois.

Il ne saurait s'agir de ramener l'urémie à l'acidose pure et simple. Celle-ci n'est qu'un élément du complexe urémique.

V. — Chez la plupart de nos malades, la baisse de la RA va de pair avec la gravité de l'urémie et comporte une valeur pronostique qui est à rapprocher de celle de l'azotémie. L'uréo-pronostic reste au premier plan. Mais la connaissance simultanée de l'urée sanguine et de la RA apporte au pronostic de certains néphritiques et de certains urinaires des éléments plus complets que l'azotémie seule.

VI. — Chez les cardio-rénaux, la RA peut comporter une valeur diagnostique,

VII. — La pathogénie de l'acidose rénale est complexe et encore discutée : rétention d'acides, élimination exagérée de sodium avec rétention de chlore, hyperproduction d'acides aminés, selon les auteurs.

VIII. — La notion d'acidose rénale pose l'indication de la médication alcaline dont les résultats sont dans l'ensemble négatifs. Le problème thérapeutique est complexe et mérite une étude méthodique.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
ROQUE

Vu :
LE DOYEN,
JEAN LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 18 Novembre 1925
Pour le Recteur et par délégation :
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
L. JOSSERAND.

BIBLIOGRAPHIE

1. LABBÉ. — Le syndrome d'acidose (*Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques*, 18 septembre 1920).
— Insuffisance hépatique et acidose (*Journ. Méd. français*, 1922, t. XI, p. 47).
2. BIGWOOD. — L'équilibre acide base du sang à l'état normal et chez le malade (*Annales de Médecine*, 1925, t. XVII, p.).
3. COSTE. — Equilibre acido-basique des milieux biologiques (*Presse Méd.*, juin 1925, n^{os} 46, 48, 50, pp. 768, 810, 844).
4. DAUTREBAUDE. — L'acidose (*Rapports au Congrès de Médecine*, XVIII^e session, juillet 1925). Masson et Cie, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris.
5. DELORE (P.). — De l'alcalinité et de l'acidité des milieux histologiques... (*Journ. de Méd. de Lyon*, 5 juin 1924).
6. DELORE (P.). — La réserve alcaline (*La Médecine*, septembre 1925, p. 952).
7. LAMBLING. — *Précis de biochimie* (Masson, éditeurs), 1921, p. 267.
8. VAN SLYKE et CULLEN. — The bicarbonate concentration of the blood plasma (*Journ. of biol. Chem.*, 1917, t. 30, p. 289).
9. VAN SLYKE. — *Physiological Reviews*, 1921, t. I, p. 141.
10. VAN SLYKE. — An apparatus for determination of the gases in blood and other solutions (*Proced. of the National Acad. of Sci.*, 1921, vol. VII, p. 229).

11. MAYERS. — *Practical chemical analysis of blood* (Saint-Louis, 1921, p. 71).
12. VON JAKSH. — *Zeits. für Klin. med.*, 1888, t. XIII, p. 350.
13. VON NOORDEN. — *Pathology of metabolism*, p. 485, Walker Hall, édit., Londres, 1907.
14. KREIBLICH. — *Wien. Klin. Wochenschrift*, 1911, t. 24, p. 1419.
15. STRAUB et SCHLAYER. — Die Uremie Säurevergiftung ? (*Munchen. med. Wochenschrift*, 1912, t. 59 p. 569).
16. PORGES et LEIMDORFER. — *Zeitsch. für Klin. Med.*, 1913, t. 77, p. 464.
17. ROLLY. — *Munchen. med. Wochenschrift*, 1912, t. 59, p. 1201.
18. STRAUB et MEIER. — Die Alkalireserve in Nierenkranken (*Bioch. Zeitsch.*, 1921, t. 124, p. 259).
19. PALMER et HENDERSON. — Clinical studies on acid. base equilibrium and the nature of acidosis (*The Arch. of int. Med.*, vol. 12, août 1913, n° 2, p. 153).
- 19 bis. — PALMER et HENDERSON. — A study of the several factor of acid excretion in nephritis (*The Arch. of int. Med.*, vol. 26, juillet 1915, n° 1, p. 109).
20. PEABODY. — Studies of acidosis and Dyspnea in renal and cardiac diseases (*Arch. of int. Med.*, août 1914, p. 236).
21. WITHNEY. — Studies of acidosis (*Arch. of int. Med.*, vol. 20, décembre 1917, n° 6, p. 931).
22. MARRIOTT et HOWLAND. — *Arch. of int. Med.*, 1916, t. 18, p. 708.
— *Arch. of int. Med.*, 1918, t. 22, p. 477.
23. CHACE et MYERS. — Acidosis in nephritis (*Journ. of the Amer. Med. Ass.*, 6 mars 1920, p. 641).
24. STIEGLITZ. — Etude histologique des ions H du rein (*Arch. of int. Med.*, 15 avril 1924).
25. FISCHER. — Edema and nephritis, New-York, 1915.

26. POGGIO. — Recherches sur la réaction sanguine au cours des néphropathies et de l'urémie (*La Riforma Medica*, Naples, 1^{er} octobre 1923).
27. RATHERY et BORDET. — La tension de l'acide carbonique dans l'air alvéolaire comme méthode d'appréciation de l'acidose dans le diabète (*Paris Médical*, 7 mai 1921, p. 380).
28. DESGREZ, BIERRY et RATHERY. — Etat d'acidose, méthode d'épreuve et de traitement (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 10 juillet 1922, in *Presse Méd.*, 6 octobre 1923, p. 843).
29. WEILL (M.-P.) et GUILLAUMIN. — L'acidose des néphrites (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 9 novembre 1923, p. 1539).
- 29 bis. WEILL (M.-P.). — L'acidose (*Le Monde Médical*, n° 646, mai 1924, p. 354).
30. GUILLAUMIN. — Mesure de l'alcalinité sanguine (*Journ. de Pharm. et de Chim.*, n° 1, 1923).
31. DELORE (P.). — Acidose rénale et acidose diabétique (*Journal de Méd. de Lyon*, 5 novembre 1924, p. 651, et 5 décembre 1924, p. 707).
- 31 bis. DELORE (P.). — La réserve alcaline. Moyen d'étude clinique des états d'acidose et d'alcalose. Acidose diabétique et acidose rénale (*Presse Méd.*, 15 janvier 1925, p. 52).
- 31 ter. DELORE (P.). — L'acidose des néphrites urémigènes (*Arch. des maladies des reins et des organes génito-urinaires*, 1925, t. 2, p. 168).
32. CORDIER et DELORE (P.). — Etude d'une néphrite azotémique, de sa réserve alcaline et de son coma avec respiration de Küssmaul (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1925, t. XLIX, n° 27).
- 32 bis. CORDIER et DELORE (P.). — La réserve alcaline au cours des néphrites azotémiques ; ses variations ; sa valeur clinique (*Comptes rendus du XVIII^e Congrès français de Médecine*, in *Presse Méd.*, 8 août 1925, n° 63, p. 1066).

33. LABBÉ (M.). — Respiration de Cheyne-Stokes et respiration de Küssmaul dans l'urémie (*Annales des Laboratoires Clin.*, sept. et octobre 1925, n° 5, p. 145).
34. ACHARD. — Urémie hyperazotémique (*Journal de Méd. et Chir. pratiques*, 1925, t. 96, p. 353).
35. MERKLEN, FONCIN et ADNOT. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 4 juin 1925, p. 812.
36. BLUM et VAN CAULAERT. — Valeur pronostique de l'acidose chez les urinaires (*Gaz. Hôpitaux*, n° 38, 12 mai 1925).
37. KEITH et THOMPSON. — War nephritis A. clinical fonction. and patholo. study (*Quat. Jour. Med.*, 1918, t. II, p. 229 ; in *Progrès Médical*, 1919, p. 125, Néphrite de guerre et alcalinothérapie).
38. MAC NIDDER. — The stability of the acid base equilibrium of the blood in naturally Nephropathic animals and the effet on renal fonction of changes in this equilibrium (*Journ. Exper. Med.*, 1918, t. 28, p. 501 et 507), in *Progrès Médical*, 1919, p. 125. Néphrite de guerre et alcalinothérapie).
39. RATHERY et BORDET. — Azote résiduel et néphrite azotémique grave (*Presse Médicale*, 8 janvier 1921, n° 3, p. 27).
40. TEISSIER (J.). — Du rôle de l'ammoniémie dans la pathogénie des phénomènes dits urémiques (*Journal de Médecine de Lyon*, 20 janvier 1922, n° 49, p. 31).
41. HUGOUNENQ et FLORENCE. — Contribution chimique à l'étude de l'urémie (*Journ. de Méd. de Lyon*, mai 1921, n° 33, p. 963).
42. DESGREZ et ADLER. — Contribution à l'étude de la dysérasie acide (*Mém. de la Soc. de Biol.*, 1904, p. 449).
43. MAYET (L.). — L'azotémie des néphritiques. Deux écoles : Gênes, Lyon. — Deux doctrines : Maragliano, Teissier (*Jour. de Méd. de Lyon*, 20 janv. 1922, n° 49, p. 43).
44. BROUARDEL et J. RENARD. — Un cas d'urémie mortelle avec faible azotémie (*Presse Méd.*, 18 mai 1921, n° 40, p. 391).

45. RIMBAUD et CHAPTAL. — Urémie sans azotémie (*Soc. des Sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, 9 janvier 1925).
 46. VIOLLE. — Recherches expérimentales sur l'acidose (*Thèse de Paris*, 1909-1910).
 47. LEWIS et BARCROFT. — Lectures on the Heart, 1915, in GALLAVARDIN, *Arch. des Maladies du cœur*, 1916, p. 124.
 48. MARRIOTT et HÖESLER. — *Journ. Biol. Chem.*, 1917, t. 32, p. 241).
 49. FETTER. — *Arch. intern. Med.*, 1923, t. 31, p. 413.
 50. BLUM. — Comptes rendus du XVIII^e Congrès français de Médecine, in *Presse Méd.*, 8 août 1925, n° 63, p. 1064.
 51. VAN CAULAERT. — Etudes sur les rétentions chlorurées sèches (*Thèse Strasbourg*, 1925).
 52. CHABANIER et Mlle LEBERT. — De la réserve alcaline des sujets présentant une insuffisance sécrétoire des reins. (Comptes rendus du XVIII^e Congrès français de Médecine, in *Presse Méd.*, 8 août 1925, n° 63, p. 1065).
 53. BEAUMONT S' CORNELL. — (Brockville, Ontario). — Evidance clinique des acidoses dans les néphrites chroniques (*The Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, vol. 76, n° 11, 12 mars 1921, p. 715 à 717, in *Journal d'Urologie*, 1921).
-

TABLE DES MATIERES

Introduction ..	7
Chapitre Premier.— Evolution des idées au sujet de l'acidose	11
Chapitre II.— Historique	21
Chapitre III.— Les Observations	27
Chapitre IV.— Aperçu étiologique	41
Chapitre V.— Discussion sur le rôle de l'acidose dans le déterminisme des phénomènes urémi- ques	45
Chapitre VI.— Valeur pronostic de la R A	53
Chapitre VII.— Valeur diagnostique	61
Chapitre VIII.— Discussion critique sur la valeur de la R A comme test d'acidose	63
Chapitre IX.— Pathogénie	67
Chapitre X.— Indications thérapeutiques	75
Conclusions	81
Bibliographie	85
